

①日本国特許庁  
公開特許公報

①特許出願公開  
昭53-139734

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
A 61 K 7/00  
A 61 K 7/06

識別記号

②日本分類  
31 B 0  
31 C 0

庁内整理番号  
6865-46  
2115-46

③公開 昭和53年(1978)12月6日  
発明の数 6  
審査請求 未請求

(全 82 頁)

④角質処理用組成物

①特 願 昭53-29176

②出 願 昭53(1978)3月14日

優先権主張 ③1977年3月15日④ルクセンブルク国(LU)⑤76955

⑦発 明 者 ジヤン・フランソワ・グロリエル

フランス国パリ・リュ・ドウ・ダントジグ19

同 クライル・フィクエ

フランス国パリ・リュ・メルカディエール9

同 シヤンタル・フルカディエー

ル  
フランス国パリ・リュ・ラカナ  
ル15

⑦発 明 者 クロード・ドウビエフ  
フランス国ベルサイユ・アレ・  
ドウ・コメルス・ギユイヤンク  
ール1

同 ダニエル・カウエ  
フランス国クロスヌ・アレ・デ  
・ペチット・ボワ1

⑦出 願 人 ロレアル  
フランス国パリ市リュ・ロワイ  
ヤル14

⑦代 理 人 弁理士 浅村皓 外3名

明 細 書

1 発明の名称

角質処理用組成物

2 特許請求の範囲

(1) 溶剤媒質中に少なくとも一つのアニオン系ポリマーおよび少なくとも一つのカチオン系ポリマーを含むことを特徴とするケラチン物質の処理用組成物。

(2) それがアニオン系ポリマーとしてスルホン酸、カルボン酸または磷酸単位を含みそして500と500万の間の分子量を有するポリマーを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の組成物。

(3) それがカチオン系ポリマーとして第一、第二、第三または第四のアミン単位を含みそして500と200万の間の分子量を有するポリマーを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の組成物。

(4) それが少なくとも一つのアニオン系、カチオン系、非イオン系または両性界面活性剤、または

そのような薬剤の混合物を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項ないし第(3)項の何れかの項に記載の組成物。

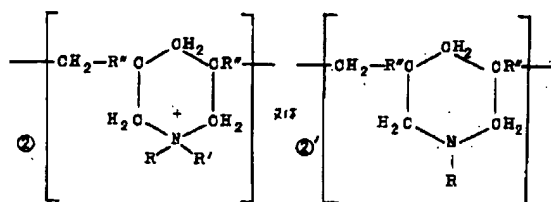
(5) それが非イオン系、弱アニオン系または両性界面活性剤、またはそのような薬剤の混合物を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項ないし第(3)項の何れかの項に記載の組成物。

(6) 溶剤媒質が水性媒質から成ることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の組成物。

(7) 溶剤が別々にまたは混合物として使用される一価のアルコール類ポリアルコール類、グリコールエーテル類、脂肪族とのグリコールエステル類および塩化メチレンの中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項ないし第(6)項の何れかの項に記載の組成物。

(8) カチオン系ポリマーが：

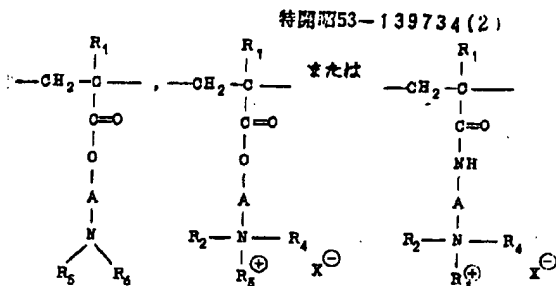
- 1) セルロースエーテルの第四誘導体；
- 2) 式



(式中R\*は水素またはメチルを示し、そしてRおよびR'は相互に独立して1ないし22個の炭素原子を有するアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアミドアルキル基を示し、そしてその際RおよびR'はそれらが結合している窒素原子と一緒にたつてピペリジニルまたはモルホリニルのような複素環式基を示すことができる) のホモポリマーまたはコポリマーの中から選ばれ、化粧用に受容できるアニオンと提携する水溶性環状ポリマー類;

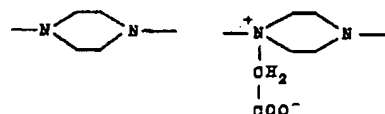
3) アクリル酸またはメタクリル酸から誘導されそして次の単位:

は  $\text{—N—}$  を示し、そしてZは記号BまたはB'を示し、その記号は同一または異つていてよくそしてヒドロキシル基によつて置換されまたは置換されておらずそして追加的に酸素、窒素または硫黄原子および1ないし3個の芳香族および/または複素環式環を含むことができるアルキレン基を示す); 式  $\text{—A—Z}_1\text{—A—Z}_2\text{—}$  のポリマー類(式中Aは上記と同一の意味を有しそしてZ<sub>1</sub>は記号B<sub>1</sub>またはB'<sub>1</sub>を示しそしてB'<sub>1</sub>を少なくとも一度は示しそしてB<sub>1</sub>はアルキレンまたはヒドロキシアルキレン基でありそしてB'<sub>1</sub>はアルキレン基であつてこれは置換されていないかまたは一個またはそれ以上のヒドロキシル基によつて置換されておりそして場合によつては酸素原子によつて中断されそして一個またはそれ以上のヒドロキシルおよび/またはカルボキシル官能基を含むアルキル鎖によつて置換される一個またはそれ以上の窒素原子によつて中断される); および式  $\text{—A—Z—A—Z—}$  のポリマー類(式中Aは次の基:



(但しR<sub>1</sub>はHまたはOHであり、Aは1ないし6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基または1ないし4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同一または異つていて1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基またはベンジルであり、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はHまたは1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを示しそしてXはハロゲンまたはメトサルフェートを示す)を含むカチオン系ポリマー類またはコポリマー類;

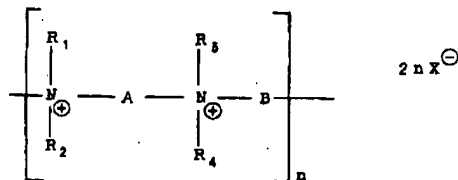
4) 式  $\text{—A—Z—A—Z—}$  のポリマー類(式中Aは2個のアミン官能基を有する基そして望ましく



の混合物を示しそしてZ'はB<sub>1</sub>、B、B'またはB'<sub>1</sub>に対して示した意味を有する; および  $\text{—A—Z—A—Z—}$  および  $\text{—A—Z}_1\text{—A—Z}_2\text{—}$  のポリマーの第4アンモニウム塩および酸化生成物の中から選択されるカチオン系ポリマー類;

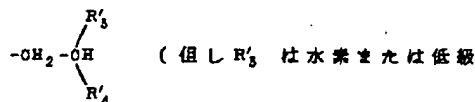
5) 下記の第四のポリマー類:

I. 次式の反復単位に基づくもの:

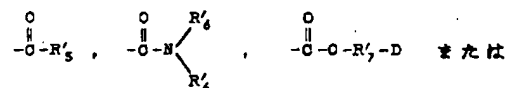


(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同一または異つていてそして多くとも20個までの炭素原子を含む脂肪族、脂環式またはアラリフアチ

ック基または低級ヒドロキシ脂肪族基を表わし、または  $R_1$  および  $R_2$  および  $R_3$  および  $R_4$  は、一緒にまたは別々に、それらが結合している窒素原子と共に複素環式構造を形成しこれは場合によつては窒素以外の第二の異種原子を含み、または  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  および  $R_4$  は:

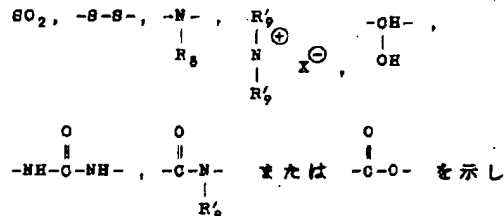


アルキルを示しそして  $R'_4$  は  $-ON$ ,  $-O-OR'_5$ ,



$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-O-NH-R'_7-D \end{array}$ , を示し、 $R'_5$  は低級アルキルを示し、 $R'_6$  は水素または低級アルキルを示し、 $R'_7$  はアルキレンを示しそして  $D$  は第四のアモニウム基を示す)、を表わしそして  $A$  および  $B$  はポリメチレン基を表わすことができこれは 2 ないし 20 個の炭素原子を含み

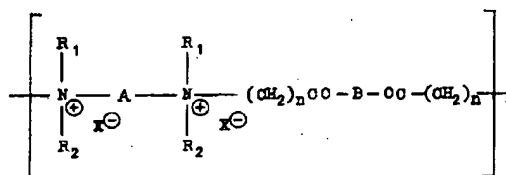
そして直鎖または分枝および飽和または不飽和でよくそして主鎖中にはさんで一つまたは一つ以上の芳香族環または一つまたは一つ以上の  $-CH_2-Y-CH_2-$  基 (但し  $Y$  は  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $-S-S-$ ,  $-N-$ ,  $\begin{array}{c} R'_9 \\ | \\ N^+ \\ | \\ R'_9 \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} -OH- \\ | \\ OH \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} X^- \\ | \\ OH \end{array}$ ),



その際  $R'_8$  は水素または低級アルキルを示しそして  $R'_9$  は低級アルキルを示す)を含むことができ、または  $A$  および  $R_1$  および  $R_3$  は、それらが結合している 2 個の窒素原子と共にピペラジン環を形成し、 $B$  はまた

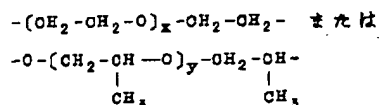
$-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2-$  を示しそして  $X^-$  は硫酸または有機酸から誘導される陰イオンである)、または

II. 次の反復単位に基づくもの:



(但し  $A$  は直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキレンまたはヒドロキシアルキレン基を示し、 $B$  は

(a)  $-O-Z-O-$  の式のグリコール基 (式中  $Z$  は直鎖または分枝の炭化水素基または次に相当する基:



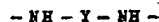
(式中  $x$  および  $y$  は定数されそして独特の重合度を表わす 1 ないし 4 の整数または平均重合度を表わす 1 ないし 4 の何れかの数を示す)を示す);

(b) 式:



のピペラジン誘導体のようなビス-第二ジアミンの基:

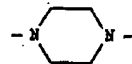
(c) 式:



(式中  $Y$  は直鎖または分枝の炭化水素基または 2 個の基  $-CH_2-CH_2-S-S-CH_2-CH_2-$  を示す)のビス-第一ジアミンの基; または

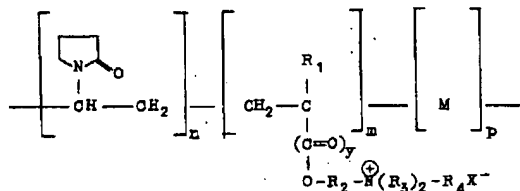
(d) 式  $-NH-CO-NH-$  のウレイレン基

を示し、 $R_1$  は 1 ないし 4 個の炭素原子を有するアルキル基を示し、 $R_2$  は 1 ないし 12 個の炭素原子を含む直鎖または分枝の炭化水素基を示し、そして  $R_2$  の基はまた互に結合するメチレン基を表わすことができそして、もしも  $A$  がエチレン基を示す場合には  $A$  および 2 個の窒素原子と共にピペラジンから誘導されそして式:



に相当する2価の基を形成し、 $X^-$ はハライド  
そして特に臭化物または塩化物を示しそして  
 $n$ は1の数または3ないし10の整数を示す。

6) 式:



(式中  $n$  は20と99モル多の間であり、 $m$  は1と80モル多の間であり、 $p$  は0ないし50モル多を表わし、 $n+m+p=100$ であり、 $y$  は0または1を示し、そして  $R_1$  はHまたは  $\text{CH}_3$  を表わし;  $R_2$  は  $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$  または  $\text{O}_x\text{H}_{2x}$  (但し  $x$  は2と18の間に变化する) を示し;  $R_3$  は  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  または  $\text{C}_6\text{H}_5$  を示し;  $R_4$  は  $\text{CH}_3$  または  $\text{C}_2\text{H}_5$  を示し、 $x$  は  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\frac{1}{2}\text{SO}_4$ ,  $\text{HSO}_4$  または  $\text{OH}_3\text{SO}_4$  を示しそして  $M$  はヘテロ重合の結果生じるモノマー単位である)

アミン基を含むときには鎖のアミン基の全数量に対して少なくとも10%の脂肪族アミン基を必然的にまた含有することを条件とする。  
の中から選ばれることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。  
(9) 交叉結合したポリアミノアミドが:

a) 酸化合物とポリアミン重合体によつて造られるポリアミノアミドを、エビヘロヒドリン、ジエポキシド、ジアミンヒドリド、不飽和酸無水物およびビス-不飽和誘導体の中から選んだ交叉結合剤によつてポリアミノアミドのアミン基につき0.025と0.35モルの割合で交叉結合させて得る交叉結合した、アルキル化または非アルキル化のポリアミノアミド類。

b) 上に定義したポリアミドを

I. ビス-ヘロヒドリン、ビス-アゼテジニウム化合物、ジアミンのビス-ハロアシル誘導体、およびハロゲン化ビス-アルキル。

II. I群の化合物、またはエビヘロヒドリン、ジエポキシドまたはビス-不飽和誘導体をこ

のN-ビニルピロリドンから誘導されるコポリマー類。

7) 任意に交叉結合したポリアミノアミド類。

8) 任意にアルコキシ化またはアルキル化したポリアルキレンアミン類。

9) それらの鎖中にビニルピリジンまたはビニルピリジニウム単位を含むポリマー類。

10) 尿素-ホルムアルデヒド樹脂類。

11) ポリアミン/エピクロヒドリン縮合物。

12) ビニルベンジルアンモニウムホモポリマー類またはコポリマー類。

13) 第四のポリウレレン類。

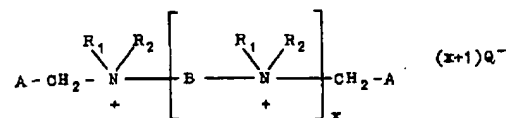
14) 第二または第三アミン基または第四アンモニウム基を含む水溶性カチオン系ポリマーの混合物から成る着色ポリマー類、その際それらの基は発色団または発色性芳香族基またはアザリフアテック基を支持する化合物の部分を形成するかまたは直接かまたは間接に化合物を固定させるのに役立つもので、但しもしも主鎖が上述の支持化合物の部分を形成する

これらの化合物に対して反応性の二官能価化合物と反応させて得られるオリゴマー類。

III. ポリアミノアミドのアミン基につき0.025ないし0.35モルの割合でアルキル化剤によつてアルキル化することができる第三アミン基を含むI群の化合物およびII群のオリゴマーの四級化生成物。

の中から選ばれる交叉結合剤によつて交叉結合することによつて得られる水溶性交叉結合ポリアミノアミド類。

c) ポリアルキレン-ポリアミンをポリカルボン酸で縮合し続いて式:



(式中  $x$  は0と7の間の数を示し、 $A$  は  $-\text{CH}-\text{CH}_2$

または  $-\text{CH}-\text{CH}_2$  基を示し、 $R_3$  はハロゲンを示し、 $R_1$  および  $R_2$  は低級アルキルまたはヒドロ

キシアルキル基を示し、Qはハロゲン、硫酸塩またはメトサルフェートを示し、Bはアルキレン基または  $-\text{OH}_2-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{OH}_2-$  または

$-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-$  基を表わしそして

yは1ないし4に変化する整数である)の二官能価薬剤でアルキル化して生じる水溶性ポリアミノアミド誘導体。

d) 二つの第一アミン基と少なくとも一つの第二アミン基を含むポリアルキレン-ポリアミンとジグリコール酸および5ないし8個の炭素原子を有する飽和の脂肪族ジカルボン酸の中から選んだジカルボン酸とをポリアルキレン-ポリアミン対ジカルボン酸のモル比0.8:1と1.4:1の間で反応させ、そして得られるポリアミドとエピクロルヒドリンとをエピクロルヒドリン対ポリアミドの第二アミン基のモル比0.5:1と1.8:1の間で反応させて得られるポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求

の範囲第(8)項に記載の組成物。

(10) アニオン系ポリマーが:

a) 少なくとも一つのスルホン酸単位、この場合にはポリマーはポリステレンスルホン酸の塩、およびリグニンから誘導されるスルホン酸のアルカリ金属またはアルカリ土金属塩から成る群から選ばれる、

b) 少なくとも一つのクロトン酸単位、

c) 少なくとも一つのアクリル酸またはメタクリル酸単位、

d) 少なくとも一つのエチレン- $\alpha$ ,  $\beta$ -ジカルボン酸単位または

e) 少なくともアリロキシ酢酸、メタリロキシ酢酸、3-アリロキシ-プロピオン酸、アリルチオ酢酸、アリルアミノ酢酸、ビニル酢酸、ビニロキシ酢酸、クロチロキシ酢酸、5-ブテン酸、4-ペンテン酸、10-ウンデセン酸、アリルマロン酸、マレアミド酸、イタコンアミド酸およびN-モノヒドロキシアルキル-およびN-ジヒドロキシアルキル-マレアミド酸およ

び-イタコンアミド酸の中から選ばれる一つの単位、

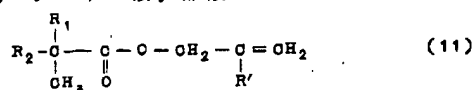
を含むポリマー類から選ばれることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(8)項の何れかの項に記載の組成物。

(11) クロトン酸誘導体が:

a) ビニルエステルおよびアクリルまたはメタクリル酸から、独立してまたはクロトン酸との共重合可能混合物として、末端OH基が任意にエーテル化またはエステル化しているポリアルキレングリコールに対して、または鹽素-含有ポリアルキレングリコールの酸化物に対してグラフトして得られるグラフトポリマー類;

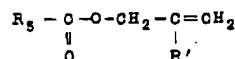
b) 非イオン系モノマー、クロトン酸、ポリエチレングリコールおよび交叉結合剤の共重合から生じるグラフトしそして交叉結合したポリマー類;

c) クロトン酸、酢酸ビニルおよび式:



(式中R'は水素原子または $-\text{OH}_3$ 基を表わし、R<sub>1</sub>は1ないし6個の炭素原子を有する飽和の直鎖または分枝鎖炭化水素鎖を表わしそしてR<sub>2</sub>は $-\text{OH}_3$ 基または $-\text{HO}(\text{OH}_3)_2$ 基の何れかを表わす)のアリルまたはメタリルエステルから誘導されるターポリマー類;

d) クロトン酸、酢酸ビニルまたはプロピオン酸ビニル、式(11)のアリルまたはメタリルエステル、および式 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{R}_5$  (式中R<sub>5</sub>はアルキル基、式 $\text{R}_4-\text{O}-\text{COOH}=\text{CH}_2$  (式中R<sub>4</sub>は7ないし11個の炭素原子を有する直鎖アルキル基である)の脂肪鎖を含むビニルエステルを示す)のビニルエーテルの中から選ばれるモノマー、および式



(式中R'は水素原子またはメチル基でありそしてR<sub>5</sub>はアルキル基である)

のアリルまたはメタリルエステルの共重合の結

果生じるテトラポリマー類およびペンタポリマー類。

e) 酢酸ビニル、クロトン酸およびカルボキシ基中に少なくとも5個の炭素原子を有するα-分枝の飽和脂肪族モノカルボン酸のビニルエステルのターポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の組成物。

12) クロトン酸単位を含むポリマーが：

a) 不飽和アルコールのエステルと短鎖飽和酸、または短鎖飽和アルコールと不飽和酸、クロトン酸とのエステル；および長鎖酸と不飽和アルコールとのエステル、不飽和酸と8ないし18個の炭素原子を含む飽和または不飽和のアルコールまたはラノリンアルコール、とのエステル、アルキルビニルエーテル、アルキルアリルエーテル、アルキルメタリルエーテル、アルキルクロトイルエーテルおよびα-オレフィンの共重合によつて得られるコポリマー類。

b) クロトン酸のポリマー類およびクロトン酸

と不飽和モノエチレン系モノマーとのコポリマー類。

c) 酢酸ビニル/クロトン酸とアクリルまたはメタクリルエステルとのまたはアルキルビニルエーテルとのコポリマー類。

d) 酢酸ビニル/クロトン酸と長い炭素鎖を含有するビニル、アリルおよびメタリルエステルの中から選んだモノマーとのコポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の組成物。

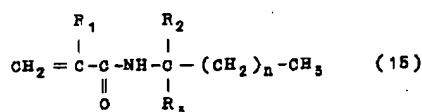
13) アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーが：

a) ビニルエステル、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルを、それら自身にまたはアクリル酸またはメタクリル酸との共重合可能な混合物として、任意にエーテル化しまたはエステル化したポリアルキレングリコールに對しまたは窒素-含有ポリアルキレングリコールの酸化物に對してグラフトさせて得られるグラフトポリマー類。

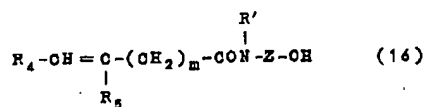
b) 非イオン系モノマー、アクリルまたはメタ

クリル酸、ポリエチレングリコールおよび交叉結合剤の共重合の結果生じるグラフトしそして交叉結合したポリマー類。

c) 式



(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は水素またはメチルを表わしそしてnは0または1ないし10の整数である)のモノマー、



(式中R'は水素またはメチルを表わし、Zは場合によつては1個または2個のヒドロキシメチル基によつて置換される直鎖または分枝鎖のアルキレンを表わし、mは0または1に等しく、R<sub>4</sub>はもしもm=0の場合にはHまたはCOR<sub>6</sub>、

(但しR<sub>6</sub>はOHまたは-NH-R<sub>7</sub>であり、R<sub>7</sub>はHまたは-S-OH-を示しそしてR<sub>5</sub>はHまたはOH<sub>2</sub>を示しまたはもしもm=1の場合にはR<sub>4</sub>はHを示しR<sub>5</sub>はCOR<sub>6</sub>(但しR<sub>6</sub>は上記の意味を有する)を示す)の水溶性モノマー、およびアクリル酸またはメタクリル酸、場合によつては他の共重合可能なモノマーを伴つた中から選ばれるモノマー、

の高次のターポリマー類、テトラポリマー類またはペンタポリマー類。

4) N-第三ブチル-アクリルアミドまたはN-イソプロピル-アクリルアミド/アクリルアミドまたはメタクリルアミド/アクリルまたはメタクリル酸/N-ビニルピロリドンのテトラポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の組成物。

14) アクリル酸またはメタクリル酸から誘導されるポリマーが：

a) アクリル酸またはメタクリル酸の水溶性ポ

リマー類およびモノエチレン系不飽和モノマーとのコポリマー類、およびそれらの混合物。

b) 多官能剤によつて交叉結合したアクリル酸のホモポリマー類。

c) アクリル酸またはメタクリル酸とアクリルアミドのようなモノマーとのコポリマー類、またはそれらの混合物。

d) アクリル酸またはメタクリル酸とビニルアルコールとのコポリマー類およびそれらの混合物。

e) カルボキシレート基を含有するポリアクリルアミド類。

f) 40ないし90%のビニルピロリドン、40ないし50%のビニルエステルモノマーおよび20ないし30%のアクリル酸またはメタクリル酸から成るコポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の組成物。

15) エチレン- $\alpha$ ,  $\beta$ -ジカルボン酸が:

a) ビニルエステル、 $O_1-O_4$  アルキルビニル

エーテル、フェニルビニル誘導体およびアクリル酸の中から選ばれる  $>C=CH_2$  基を含有する共重合可能な化合物とのコポリマー類。

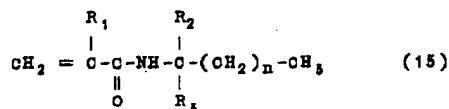
b) 前記コポリマーの  $O_1-O_4$  半エステル類。

c) 2ないし4個の炭素原子を有するオレフィンとのコポリマー類、このコポリマーはアルコールで部分的にエステル化される。

d) アリルまたはメタリルエステルとのコポリマー類、このコポリマーは脂肪族アルコールによつてモノエステル化されまたは脂肪族、環式または複素環式アミンによつてアミド化される。

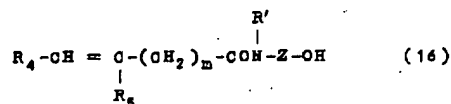
e) アリルまたはメタリルエステルおよびアクリルアミドまたはメタクリルアミドとのターポリマー類、このターポリマー中酸無水物官能基はモノエステル化またはアミド化される; 3モノマーのそのような混合物は場合によつてはまた $\alpha$ -オレフィン、ビニルエーテルまたはアクリルまたはメタクリルエステルおよび場合によつてはアクリルまたはメタクリル酸または $\gamma$ -ビニルピロリドンと共重合することもできる。

f) 式



(式中  $R_1$ ,  $R_2$  および  $R_5$  は水素またはメチルを表わしそして  $n$  は0または1ないし10の整数である)のモノマーと、

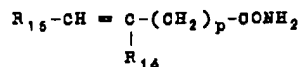
式



(式中  $R'$  は水素またはメチルを表わし、 $Z$  は場合によつては1個または2個のヒドロキシメチル基によつて置換される直鎖または分枝鎖アルキレンを表わし、 $m$  は0または1であり、もしも  $m=0$  の場合には  $R_4$  は  $H$  または  $-COR_6$  (但し  $R_6$  は  $OH$  または  $-NH-R_7$  であり、 $R_7$  は  $H$  または  $-Z-OH$  を示す)を示し、そして  $R_5$  は  $H$  または  $CH_3$  を示し、またはもしも  $m=1$  の場合は  $R_4$

は  $H$  を示しそして  $R_5$  は  $COOR_6$  (但し  $R_6$  は上記の意味を有する)を示す)の水溶性モノマーと、無水マレイン酸とのターポリマー類、テトラポリマー類およびペンタポリマー類。

g) 式(15)のモノマーと、式



(式中もしも  $p=0$  の場合には  $R_{15}$  は  $H$  または  $COOH$  を示しそして  $R_{16}$  は  $H$  または  $CH_3$  を示し、または  $p=1$  の場合は  $R_{15}$  は  $H$  を示しそして  $R_{16}$  は  $COOH$  を示す)のモノマーと、無水マレイン酸、場合によつては他のモノマーから成るモノマーとの重合の結果生じるポリマー類。

h) 無水マレイン酸をベースにする着色ポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の組成物。

06 アニオン系ポリマーが：

a) 少なくとも一つの非イオン系モノマー、アリロキシ酢酸または酢酸ビニル、ポリエチレングリコールおよび交叉結合剤の共重合の結果生じるグラフトしたそして交叉結合したコポリマー類。

b) 不飽和アルコールと短鎖飽和カルボン酸とのエステルまたは短鎖飽和アルコールと不飽和酸とのエステル、

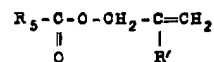
3-ブテン酸、4-ペンテン酸、10-ウンデセン酸、アリルマロン酸、アリロキシ酢酸、クロチロキシ酢酸、メタリロキシ酢酸、3-アリロキシプロピオン酸、アリルチオ酢酸、アリルアミノ酢酸およびビニロキシ酢酸の中から選ばれた不飽和酸、および長鎖酸と不飽和アルコールとのエステル、または上記の不飽和酸と直鎖または分枝鎖の飽和または不飽和アルコールとのエステル

を共重合させて得られるコポリマー類。

c) アリロキシ酢酸、酢酸ビニルまたはプロピ

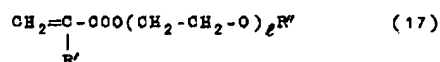
オン酸ビニル、式(11)のアリルまたはメタリルエステル、および式  $\text{OH}_2=\text{OH}-\text{O}-\text{R}_3$  (式中  $\text{R}_3$  はアルキル基、式  $\text{R}_4-\text{O}-\text{O}-\text{OH}=\text{CH}_2$  (式中  $\text{R}_4$  は

7ないし11個の炭素原子を有する直鎖アルキル基である)の脂肪鎖を含むビニルエステルを示す)のビニルエーテルの中から選ばれるモノマー、および式：



(式中  $\text{R}'$  は水素原子またはメチル基でありそして  $\text{R}_5$  はアルキル基である)のアリルまたはメタリルエステルの共重合の結果生じるテトラ-またはペンタ-ポリマー類。

d) 少なくとも一つの式(15)のモノマー、N-モノヒドロキシアルキル-またはN-ジヒドロキシアルキル-マレインアミドまたは-イタコンアミド酸、およびN-ビニルピロリドンまたは式：



(式中  $\text{R}'$  はHまたはメチルを示し、 $l$  は3または4でありそして  $\text{R}'$  はメチルまたはエチルである)のアクリレートまたはメタクリレート、場合によつてはその他のモノマーを伴うこれらの共重合によつて得られるコポリマー類。

e) 少なくとも一つの式(15)のモノマー、式(16)または(17)のモノマーおよび、場合によつてはその他のモノマーの共重合によつて得られるコポリマー類。

の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第00項に記載の組成物。

07) それがシャンプー、リンス、ローション、染色組成物、ひげそり用泡剤、毛髪処理クリームまたは乳液、ローション、シャンプーする前の毛髪処理用クリームまたは乳液、着色、漂白またはパーマメントウェーブの中から選ばれたすすぎ出す意図の組成物であることを特徴とする特許請求

の範囲第(1)ないし第00項の何れかの項に記載の組成物。

08) それが10ないし30重量%の割合で存在する石けん、オキシエチレン化またはポリグリセロール化した脂肪アルコールの中から選ばれ0.5ないし25重量%の割合で存在する乳化剤、0.5ないし15重量%の割合で存在するオキシエチレン化アルキル-硫酸塩、0と10重量%の間に变化する量で存在する脂肪酸アミド、0と25重量%の間に变化する量で存在する脂肪アルコールおよびアルカリ化剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第00項の何れかの項に記載の組成物。

09) それが12ないし18個の炭素原子を有し0.5ないし25重量%の割合で存在する天然または合成のアルコール、0.5ないし25重量%の割合で存在しオキシエチレン化またはポリグリセロール化した脂肪アルコールから選択される乳化剤、0.5ないし15重量%の割合で存在するオキシエチレン化アルキル-硫酸塩、および0と10



重量%の間に变化する量で存在する脂肪酸アミドを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

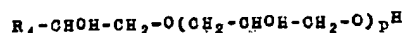
④ それがアントラキノン、アゾ、ニトロベンゼン、インダミン、インドアニリンまたはインドフェノール系列からの酸化染料および直接染料の中から選ばれた染料を含み、pHが9と11の間であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑤ それがアニオン系、カチオン系、非イオン系および両性洗剤の中から選択され0.2ないし50重量%の割合を占め、少なくとも一つの洗剤、および香料、着色剤、防腐剤、増粘剤、泡安定剤、柔軟剤および化粧用樹脂の中から選択される化粧品助剤を含み、pHが3と10の間であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑥ 20%までの範囲の量で存在することができ、そしてモノアルコール、α-ジオール、アルキル

フェノールまたはグリシドールを伴ったアミド、またはポリエトキシ化またはポリグリセロール化アルコール、アルキルフェノールまたは8と18個の間の炭素原子の直鎖脂肪族を有する脂肪酸の縮合生成物の中から選択される非イオン系またはカチオン系表面活性剤をそれが含み、その組成物のpHが2と9.5の間であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑦ それが式：



(式中R<sub>4</sub>は7ないし21個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式またはアラルキアテック基を示し、脂肪族は場合によつてはエーテル、チオエーテルまたはヒドロキシメチレン基を含む、そしてpは1と10の間である)の非イオン系表面活性剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑧ それがアニオン系または両性表面活性剤を付加して含むことを特徴とする特許請求の範囲第(4)または第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑨ それが油脂および/または脂肪アルコールおよびポリオキシエチレン化脂肪アルコールの混合物をベースとし、または石けんをベースとする非イオン系またはアニオン系エマルジョンの形であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑩ それが0.5ないし15重量%の割合で存在する増粘剤を含むゲルの形であることを特徴とする

特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑪ それがひげそり泡剤の形であり、そして石けんおよび場合によつては、脂肪酸、泡安定剤および柔軟剤を含み、そしてエロゾルとして包装されることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(7)項の何れかの項に記載の組成物。

⑫ a) ポリスチレンスルホン酸の塩およびリグニンから誘導されるスルホン酸のアルカリ金属またはアルカリ土金属の塩からのスルホン酸単位の少なくとも一つを含むポリマー類、

b) 少なくとも一つのクロトン酸単位およびまた少なくとも一つの酢酸ビニルとは異なるその他のモノマー、または特許請求の範囲第(1)または第(7)項中に定義するようなグラフトしたおよび/または交叉結合した誘導体を含むポリマー類、

c) 特許請求の範囲第(1)項中に定義される不飽和酸の少なくとも一つを含むポリマー類、

d) 特許請求の範囲第(1)項または第(7)項中に定

義されるようなアクリルまたはメタクリル酸単位の少なくとも一つを含むポリマー類、および  
 e) 特許請求の範囲第4項中に定義されるような少なくとも一つのエチレン- $\alpha, \beta$ -ジカルボン酸単位を含むポリマー類、

およびカチオン系ポリマー

の中から選択されるアニオン系ポリマーをそれを含むことを特徴とする角質物質の処理のための組成物。

例 アニオン系ポリマーとして酢酸ビニル/クロトン酸二元重合体を含み、そしてセルロースエーテル誘導体、シクロポリマー、アクリルまたはメタクリル酸のホモポリマーまたはコポリマー、 $\beta$ -ビニルピロリドンの誘導体、ポリアルカレンアミン、その鎖中にビニルピリジンまたはビニルピリジニウム単位を含むポリマー、尿素-ホルムアルデヒド樹脂、ポリアミン-エピクロヒドリン縮合物、ビニルベンジルアンモニウムホモポリマーまたはコポリマー、第四ポリウレレンおよび特許請求の範囲第(8)項中に定義される層状ポリマ

ーの中から選ばれるカチオン系ポリマーを含むことを特徴とする角質物質の処理のための組成物。

例 カチオン系ポリマーが特許請求の範囲第(8)項中に定義されるポリマーの何れかのポリマーであることを特徴とする特許請求の範囲第4項に記載の組成物。

例 カチオン系ポリマーとして任意に交叉結合したポリアミノアミド、またはポリアルカレンアミンを、そしてアニオン系ポリマーとして、エチレン- $\alpha, \beta$ -ジカルボン酸から誘導されるポリマー、アクリルまたはメタクリル酸から誘導されるポリマー、またはクロトン酸から誘導されそして酢酸ビニルとは異なる少なくとも一つの他のモノマーを含み、またはグラフトおよび/または交叉結合しているポリマーを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第4項のいずれかの項に記載の組成物。

例 非イオン系または弱いアニオン系表面活性剤またはこれらの混合物を含むことを特徴とする特許請求の範囲第4項に記載の角質物質の処理のた

めの組成物。

例 カチオン系ポリマーとして特許請求の範囲第(8)項中に定義するシクロポリマーまたは第四アンモニウムポリマーをそれを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第4項の何れかの項に記載の組成物。

例 少なくとも一つのアニオン系表面活性剤をそれを含むことを特徴とする特許請求の範囲第4項に記載の組成物。

例 さらに少なくとも一つの非イオン系表面活性剤をそれを含むことを特徴とする特許請求の範囲第4項に記載の組成物。

例 両性系または非イオン系ポリマーをさらにそれを含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第4項の何れかの項に記載の組成物。

例 それが水、モノアルコール類、ポリアルコール類、グリコールエーテル類、グリコールエステル類または脂肪酸類のエステル類および塩化メタレンの中から選ばれる溶剤中の溶液の形であり、そしてまた化粧用として受容しうる助剤類を含む

ことを特徴とする特許請求の範囲第4項ないし第8項の何れかの項に記載の組成物。

例 メチロール化誘導体類をそれを含むことを特徴とする特許請求の範囲第4項ないし第8項の何れかの項に記載の組成物。

例 それが凍結乾燥物の形であることを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第8項の何れかの項に記載の組成物。

例 カチオン系ポリマーが組成物の全重量に関して0.01と1.0重量%の間そして望ましくは0.05ないし5重量%の量で存在することを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第8項の何れかの項に記載の組成物。

例 アニオン系ポリマーが組成物の全重量に関して0.01と1.0重量%の間そして望ましくは0.02と5重量%の間の量で存在することを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第8項の何れかの項に記載の組成物。

例 溶剤または表面活性剤が組成物の全重量に関して0.1ないし7.0重量%そして望ましくは0.5

ないし50重量%の割合で存在することを特徴とする特許請求の範囲第(1)ないし第(4)項の何れかの項に記載の組成物。

(3) 溶剤媒質中でアニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーの提携の結果生じる錯体または高分子塩をそれが含むことを特徴とする角質物質の処理のための組成物。

(4) カチオン系ポリマーが特許請求の範囲第(3)項中に定義するように第四アンモニウムポリマーまたはシクロポリマー中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の組成物。

(5) アニオン系ポリマーがポリスチレンスルホン酸の塩、クロトン酸の誘導体およびカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩の中から選ばれることを特徴とする特許請求の範囲第(5)または第(4)項に記載の組成物。

(6) 錯体が化学量論的割合で存在するアニオン系ポリマーおよびカチオン系ポリマーから形成されることを特徴とする特許請求の範囲第(6)ないし第(4)項の何れかの項に記載の組成物。

51 第一段階において溶液中にカチオン系ポリマーを含む組成物を適用しそして第二段階においてアニオン系ポリマーを含む第二の組成物を適用することを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の方法。

52 少なくとも組成物の一つは界面活性剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(5)項に記載の方法。

53 第一組成物がカチオンポリマーの沈澱を超さないpHでありそして第二の組成物が適用後に角質物質上でポリマーの結合が沈澱を引起すように調節されたpHであることを特徴とする特許請求の範囲第(5)または第(6)項に記載の方法。

54 第一段階においてカチオン系ポリマーと還元剤を含む第一組成物を適用しそして第二段階において毛髪をまつすぐにしまたはカーンさせるためにアニオン系ポリマーを含む中和組成物を適用することを特徴とする角質繊維の処理方法。

### 5. 発明の詳細な説明

本発明はポリマーをベースとする新規組成物に

(4) 前記のポリマーを適用する際にカチオン系ポリマーをアニオン系ポリマーと共同して溶剤媒質中で使用することおよびその適用の後にすゝぎを実施することを特徴とするアニオン系ポリマーを固定するための角質物質を処理する方法。

(5) 特許請求の範囲第(1)ないし第(4)項の何れかの項中に定義するような組成物を使用することを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の方法。

(6) 特許請求の範囲第(5)ないし第(4)項の何れかの項中に定義するような組成物をその物質に適用することを特徴とする角質物質を処理する方法。

60 アニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーの結合が沈澱を生じないように調節した第一のpHにおいて特許請求の範囲第(1)ないし第(4)項の何れかの項中に定義するような組成物を適用することおよび、第二段階において、そして中間的すゝぎを行わずに、角質物質上にアニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーの結合の沈澱が起るように毛髪上でpHを修正することを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の方法。

関するものでありそして角質物質の処理、特に毛髪の処理ならびに皮膚および爪の処理に使用することを意図するものである。

一般に、例えば、特に毛髪のような角質繊維の処理中には、容易な結合、快よい感触およびぬれた髪の柔軟性、を得ることが望まれ、それはさらにウェーブを固定されるのが簡単でそしてべたつかないものでなければならぬ。

毛髪の乾燥に関しては、スタイルを付けることが容易で、帯電せず、弾力性があり、手ざわりが柔かくそしてべたつかず、持ちがよく、急速に再びあぶらじみることなくそして頭髪に嵩を与えるような艶のある毛髪を得るよう処理は意図される。

アニオン系ポリマーあるいはカチオン系ポリマーを含有する多数の組成物が知られている。もしもそれらが使用者にとってある種の性能、特に化粧上の性能に寄与する程度の利益があつても、これらの組成物はやはり求められている艶での性能を同時に得ることは不可能である。

被覆がよくすべりまたは粘着することを避けることが求められているポリマー組成物による皮膚の処理に関しても、または爪が出会い機械的変形下で割れることを防ぐ良好な柔軟性を維持すると同時にフィルムがつややかでそして硬くなければならない爪の処理において同じことが当てはまる。

これらの異つたポリマーの中でも、アニオン系ポリマーは角質繊維の強化および強い頭髮の維持のようなある種の性能を与えることが知られている。それ以上に、これらのポリマーは価値のある光沢特性を有し、これは角質物質の処理に使用することが可能であることが望まれる。

アニオン系ポリマーは、しかしながら、角質物質への固着が不十分である不利がある。従つて、セフトローション、ラッカーまたは再構成ローションのようなすべり意図のない組成物中で毛髪にそれらを適用する場合には、過大な脆さと貧弱な固さを原因とする粉末化がしばしば見出される。

これらのアニオン系ポリマーは推薦されるけれ

ども、すべりを意図する洗髪のような組成物中に、または毛髪に調整効果を生じさせるために使われるリンスと称するローション中にも、または着色、漂白、洗髪またはパーマメントクエープ掛けの前後に適用する処理クリーム中に効率よく使用することはそれ以上にできない。周知のようにこれらのポリマーは事実洗滌中に大部分が除去される。

本発明の目的の一つは、特に毛髪、皮膚または爪を含めることができる角質物質にアニオン系ポリマーを固定させることである。

出願会社は先行技術の現状の教示に反して、すべりを意図する組成物によつてでさえ著しい量でアニオン系ポリマーを角質物質に固定させることが可能であつたことを見出した。

カチオン系ポリマーは技術の現状においては周知でありそして、特に、その堅固さによつて特徴づけられ、これはカチオンの性質がより明白であればそれだけ著しく、そしてこれはポリマーを特に毛髪上に固定させそして残存することを可能ならしめる。それらを毛髪上に使用する場合には、

これらのポリマーは毛髪の外に結合することを容易にしそして毛髪に柔軟性としなやかさを与える。

しかしながら、これらのポリマーの独立した使用は角質物質に対しそして特に毛髪に対し、爪に対しまして皮膚に対して与えることを求められる化粧品白特性の総てを可能にするものではない。

従つて、それらが皮膚の処理用に組成物中に使用される場合には皮膚をつるつるにしそして粘着させる欠点を持ち；それらを毛髪の処理に使う場合には毛髪はしばしば持続性を欠き；それを爪の処理に使用する場合には被覆はあまりにも柔軟になる。

出願会社は、意外にも、アニオン系ポリマーをカチオン系ポリマーと組合わせて使用することによつてアニオン系ポリマーを角質物質に定着させることが可能であることを見出した。

カチオン系ポリマーの手段によるアニオン系ポリマーの角質物質への定着は、本質的に、これらの二つの型のポリマー間の相互作用のためである。この相互作用の精密な性質は完全には知られては

いないけれども、ある場合には、もしも沈殿が起るべきものならば引続いて再溶解することのできるある錯体に関係することが仮定される。

その上、この相互作用はそれらの結果生じる生成物に固有の結果を得ることを可能ならしめる。

従つて、本発明の主目的は少なくとも一つのアニオン系ポリマーと少なくとも一つのカチオン系ポリマーを含み、角質物質の処理に使用する意図を持つ組成物である。

それ以上の発明の目的はアニオン系ポリマーを角質物質上に固定させる方法を含む。

それ以上の目的は以下の記述および実施例から明らかになるであろう。

本発明に従つた組成物は、一般に化粧目的に使用されることを意図している。それらは特に毛髪、爪および皮膚の処理に使用することができる。

従つて、毛髪用のクエープセフトローションおよび再生(restructuring)ローション中のカチオン系ポリマーとアニオン系ポリマーとの組合わせ使用は粉末化をかなり減少させることを可能に

した。

それを爪に適用すると、この組合わせは意外なほど爪を強くするようになる。

「ひげそり後」または「化粧水」型のローションで処理した皮膚はすべすべして柔軟なままである。

しかしながら、最も驚くべき結果はすすぎ落すべく意図された組成物で得られる。

本発明に従った組合わせを含む洗髪剤で洗髪した後、毛髪上に直接本発明に従ったこの組合わせを使うことによつてかなり長期間ウェーブセットを保持する髪を与えることが可能である。これらの洗髪剤ならびに「すすぎ (slide)」と名付けたローション、処理用クリームおよびその適用が通常あとですすぎを行う何等かの組成物で処理した毛髪は長期間の保持、ふくらみおよび艶および帯電の減少を有する。

その上、ひげそり泡剤のようなすすぎを意図した組成物で処理した皮膚は柔軟で滑らかなままであることが見出された。

特に、最も強固なカチオン系ポリマーを弱いアニオン性であるが沈澱を生じる場合にはその組合わせを溶解させるのには十分な界面活性剤と組合わせることによつてアニオン系ポリマーの最大量を毛髪に導きそして良好な保持を得るための価値ある結果が得られる。

望ましくは、非イオン系ないし弱アニオン系界面活性剤をポリアミノ-アミド型またはポリアルキレン-アミン型の適度に堅固なカチオン系ポリマーと、およびアニオン系ポリマーと組合わせて、および強アニオン系界面活性剤をシクロポリマーまたは第四アンモニウム型の適度に堅固なカチオン系ポリマー、およびアニオン系ポリマーと組合わせて使用する。

もしもアニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーの混合中に沈澱が形成されるならば、界面活性剤に加えてまたはその代りに化粧品として受容可能な溶剤を使用し、またはアニオン系ポリマーまたはカチオン系ポリマーの何れかを過剰に加えてその結体を再溶解させることが可能である。

本発明の範囲内で与えられる一定の組成物は希望する結果に従つて提供されるであろう。

従つて、毛髪の処理中に良好な保持を望む場合には、アニオン系ポリマーと多数の第三または第四アミン構造単位を含むもののような強力なまたは適度に堅固なカチオン系ポリマーとの組合わせを使用すると特に価値のある結果が見出される；軽くそして柔軟でそして嵩がありそして帯電性の少ない頭髪を得たいと望むときは、カルボン酸から、そして特にアクリルまたはメタクリル酸から、酢酸ビニルとは異つた少なくとも一つの単位を含むクロトン酸から、または無水マレイン酸から誘導したアニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーを組合わせた場合に価値ある結果が見出される。

この組合わせは界面活性剤と共に使用する場合に有利な結果を与える。この界面活性剤はこの組合わせを角質物質に移送する薬剤として働くことができ、ある場合には、カチオン系およびアニオン系ポリマーのある種の組合わせによつて形成される沈澱物に対する溶剤として働くことができる。

結局、後者を溶液中に得る観点から組成物のpHを変えることが可能である。従つて本発明に従った組成物を造りそしてその組成物が水性媒質中に溶けているpHにおいて角質物質に適用しそして次に最大の沈積、そして特に角質物質上にこの組合わせの沈澱を生じるpHを角質物質上に得るために第二の組成物を適用することが可能である。

さらに可能な方法は、組合わせが溶解しているpH条件下で組成物を造り、この組合わせを真空凍結乾燥させ (lyophilise) そして角質物質に適用する直前にそれを適当な媒質中に溶解することによつて組成物を造ることによって構成することができる。

結局、本発明に従った組合わせを毛髪のような角質物質上に形成することができ、そしてこのことは組成物の適用に対する通常の条件下でポリマーが沈澱の傾向を有する場合に価値がある。このようにしてカチオン系ポリマーを含むローションまたは洗髪剤をそして次にアニオン系ポリマーを含む洗髪剤を引続いて適用することが可能であり、

この処理はもし必要ならば中間的すすぎの段階を含めることができ、または第一の遠元組成物中にカチオン系ポリマーを使用しそしてパーマネントウェーブ用の固定剤と共にアニオン系ポリマーを第二組成物中に使用してパーマネントウェーブを作用させることが可能である。この手順は二段階に実施して、同様に異つたpH条件下で作業することを可能にするもので、それは各ポリマーが溶解した状態にある条件を与えそして、混合中に角質物質上に本発明に従つた組合せの良好な沈殿を生じさせる用に調節するのである。

角質物質の処理に対しそして望ましくは毛髪、皮膚または爪に対する本発明に従つた処理に対して意図されたポリマーをベースにした組成物は、それが少なくとも一つのアニオン系ポリマーと少なくとも一つのカチオン系ポリマーを溶剤媒質中に含むという点を本質的特徴とする。

本発明に従つた組合せ中に使用されるアニオン系ポリマーは約500ないし約500万そして好都合なものは約10,000ないし約300万の分

子量を有する。

本発明に従つた組合せ中に使用されるカチオン系ポリマーは約500ないし約200万の分子量を有する。

本発明に使用することのできるカチオン系ポリマーは著しい数の第一、第二、第三または第四アミンを含む。

本発明に使用することができるアニオン系ポリマーは著しい数のスルホン酸、カルボン酸または磷酸の基を有する。

組成物は2と11の間そして望ましくは4と10の間に变化するpHを有しそして水性または水性-アルコール性溶液、ゲル、エマルジョン、クリーム、乳液または分散物の形にすることができる。

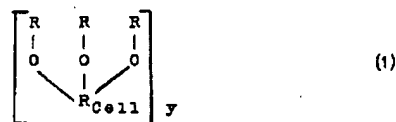
溶剤媒質は水または何等かその他の有機または無機の化粧品用に受容可能な溶剤、またはそれらの混合物で構成することができる。

本発明に使用することができるカチオン系ポリマーは著しい数の第一、第二、第三および/または第四アミンを含む。それらは約500ないし約

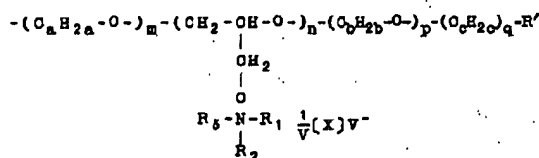
500万の分子量を有する。

本発明に従つて使用することができるカチオン系ポリマーの中では次のものを挙げる事が可能である：

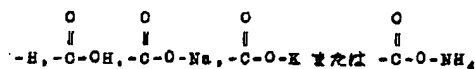
(1) セルロースエーテルの第四誘導体で、フランス特許第1,492,597号中に記載され本文中に参考として含められているが、次の構造式に相当する：



(式中  $R_{Cell}$  はアンヒドログルコース単位の基であり、 $y$  は約50ないし約20,000の値を有する数でありそして各  $R$  は独立して一つの置換基を挟みしそれは次の一般式の基である：



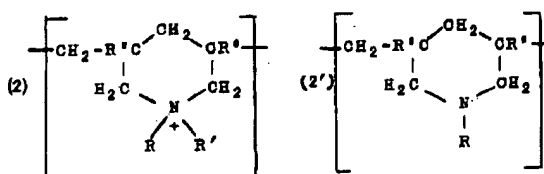
(式中  $a$  は2または3の値を有する整数であり； $b$  は2または3の値を有する整数であり； $c$  は1ないし3の値を有する整数であり； $m$  は0ないし10の値を有する整数であり； $n$  は0ないし3の値を有する整数であり； $p$  は1ないし10の値を有する整数であり； $q$  は0または1の値を有する整数であり； $R'$  は次式の基であり



$q$  が0であるときは  $R'$  は  $-H$  を挟みし； $R_1, R_2$  および  $R_5$  は独立して抜つて、それぞれアルキル、アリール、アラキル、アルカリール、シクロアルキル、アルコキアルキルまたはアルコキシアリール基を挟みしそして各  $R_1, R_2$  および  $R_5$  の基は10個までの炭素原子を含むことができる、但し基がアルコキアルキル基である場合には炭素原子から酸素原子を分離する少なくとも2個の炭素原子が存在することを条件としそしてまた  $R_1, R_2$  および  $R_5$  によつて挟みされる基中に存在する炭素原子の全数は3と12の間であることを条件

とする；または $R_1, R_2$ および $R_3$ は一緒になつてそれらが結合している窒素原子と共に次の基の一つを張らすことができる：ピリジン、 $\alpha$ -メチルピリジン、3,5-ジメチルピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、 $\beta$ -メチルピペリジン、 $\beta$ -エチルピペリジン、 $\beta$ -メチル-モルホリン、または $\beta$ -エチル-モルホリン； $X$ はアニオンでありそして $V$ は $X$ の原子価に等しい整数であり；そしてこのセルロースエーテルのアンヒドログルコース単位につき $n$ の平均値は0.01と約1との間であり、そしてこのセルロースエーテルのアンヒドログルコース単位につき $(m + n + p + q)$ の平均値は約0.01と約4の間である。)

最も特別に望ましいポリマーは上に与えられる(1)式に相当するポリマーでその際 $\alpha$ および $\beta$ が2であり、 $\gamma$ が0であり、 $\alpha$ と $\beta$ と $\gamma$ は上に与えられる値を有し、 $R'$ が水素を示しそして $R_1, R_2$ および $R_3$ がメチルを示す。アンヒドログルコース単位につき平均値は $\alpha$ に対して0.35ないし0.45でありそして $m + p$ の合計に対しては1な



(式中 $R'$ は水素またはメチルを示しそして $R$ および $R'$ は独立して互に1ないし22個の炭素原子を有するアルキル基、アルキル基が望ましくは1ないし5個の炭素原子を有するヒドロアルキル基または低級アミドアルキル基を示し、そしてその際 $R$ と $R'$ はそれらが結合している窒素原子と一緒にになり、化粧品的に受容可能なアニオンと提携してピペリジニルまたはモルホリニルのような複素環式基を示すことができる)。

コポリマー類はアクリルアミドのまたはジアセトン-アクリルアミドのおよび得られるコポリマー中に式(2)に相当する単位を与えるモノマー類のコポリマー類が可能である。これらのポリマー類はアセテート、ボレート、臭化物、塩化物、くえん酸塩、酒石酸塩、重碳酸塩、次亜硫酸塩、硫酸

いし2でありそして $X$ は塩化物を示す。

本発明に従つた望ましいエーテルは、ASTM D-2564-65の方法(型式LV型ブルックフィールド粘度計、30回転/分、スピンドル第2)によつて測定して2%濃度水溶液中25℃において50ないし35,000センチポイズの粘度を有しそして特に望ましいのはユニオンカーバイドコーポレーションの製造したもので「JR-125」、「JR-400」および「JR-30M」の商標を有するが、これはそれぞれ125センチポイズ、400センチポイズおよび30,000センチポイズの粘度を有する上記のタイプのポリマーを示す。(2) 水溶性で20,000ないし3,000,000の分子量を有するコポリマー類で下記に与えられるホモポリマー類およびコポリマー類の中から選ばれるが、ホモポリマー数は類の主成分として次の式(2)または(2')に相当する単位を含む：

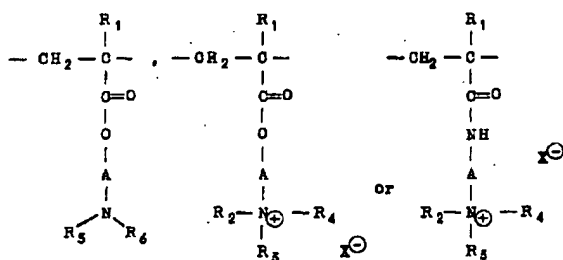
塩、磷酸塩またはこはく酸塩の形である。

上に定義したタイプの第四アンモニウムポリマー類中、より特別に望ましいものはジメチルジアリルアンモニウムクロライドのホモポリマーで、メルコート(MERQUAT)100の名称で販売されそして100,000よりも少ない分子量を有するもの、および500,000よりも多い分子量を有しメルク(MERCK)社によつてメルコート550の名称で販売されているジメチルジアリルアンモニウムクロライドとアクリルアミドとのコポリマーである。

これらのコポリマー類はフランス特許第2,080,759号およびその追加証明書第2,190,406号中に記載される。式(2)および(2')のホモポリマー類およびコポリマー類は米国特許第2,926,161、第3,288,770または第3,412,015各号中に記載されるようにして造ることができ、これらの各種の特許はここに参考として含めてある。

(3) アクリルまたはメタクリル酸から誘導される

ホモポリマー類またはコポリマー類でそして単位として次のものを含む：



(式中  $R_1$  は H または  $CH_3$  であり、A は 1 ないし 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基または 1 ないし 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基であり、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は同一または異つていてそして 1 ないし 18 個の炭素原子を有するアルキル基またはベンジルであり、 $R_5$  および  $R_6$  は H または 1 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキルでありそして X は塩素、臭素のようなハロゲン、またはメトサルフェートを示す)。

オーターニウム 37 の名によつて化粧成分辞書中に参照される； $\beta$ -メタクリロイルオキシエチルトリメチルアンモニウムプロマイドのポリマーでクォーターニウム 49 の名によつて化粧成分辞書中に参照される； $\beta$ -メタクリロイルオキシエチルトリメチルアンモニウムメトサルフェートおよび  $\beta$ -メタクリロイルオキシステアリルジメチルアンモニウムメトサルフェートのコポリマーでクォーターニウム 42 の名によつて化粧成分辞書中に参照される；およびアミノエチルアクリレートホスフェート/アクリレートのコポリマーでカトレックスの名によつてナショナルスター社によつて販売される；および米国特許第 3,372,149 号中に記載される化合物でこれは参考としてこの中に含まれる；および 10,000 ないし 1,000,000 として望ましくは 15,000 ないし 500,000 の分子量を有するグラフトしそして交叉結合したカチオン系コポリマー類でこれらは：a) 少なくとも一つの化粧用モノマー、b) ジメチル-アミノエチルメタクリレート、c) ポリエチレングリ

使用できるモノマーまたはモノマー類は次の種類に属する：アクリルアミド、メタクリルアミド、ジアセトン-アクリルアミド、鹽素上に低級アルキル、アクリルおよびメタクリル酸のアルキルエステル、ビニルピロリドンおよびビニルエステルで置換されたアクリルアミドおよびメタクリルアミド。

次のものを実例として挙げる事が可能である：アクリルアミドと  $\beta$ -メタクリロイルオキシエルトリメチルアンモニウムメトサルフェートとのコポリマーでレーテン 205、210、220 および 240 の名でヘルクレス社によつて販売されるもの；エチルメタクリレート、オレイルメタクリレートおよび  $\beta$ -メタクリロイルオキシジエチル-メチルアンモニウムメトサルフェートのコポリマーでクォーターニウム (Quaternium) 58 の名によつて化粧成分辞書中に参照される；エチルメタクリレート、アビエチルメタクリレートおよび  $\beta$ -メタクリロイルオキシジエチル-メチルアンモニウムメトサルフェートのコポリマーでク

コールおよび d) ポリ-不飽和交叉結合剤の共重合の結果得られるもので、これについてはフランス特許第 2,189,434 号中に記載されており、ここには参考として含めてある。

交叉結合剤は次のものの群から用いる：エチレングリコールジメタクリレート、フタル酸ジアリル、ジビニルベンゼン、ナトラアルキルオキシエタン、およびシクロロスの 1 モルにつき 2 ないし 5 個のアリル基を有するポリアリル-シクロロス。

化粧用モノマーは極めて変化のあるタイプが可能であり、例えば 2 ないし 18 個の炭素原子を有する酸のビニルエステル、2 ないし 18 個の炭素原子を有する酸のアリルまたはメタリルエステル、1 ないし 18 個の炭素原子を有する飽和アルコールのアクリレートまたはメタクリレート、4 ないし 18 個の炭素原子を有するオレフィン、複素環式ビニル誘導体、その中のアルキル基が 1 ないし 3 個の炭素原子を有するジアルキルまたは N,N-ジアルキルアミノアルキルアレート、または不飽



和酸の無水物である。


ポリエチレングリコールは200と数百万の間の分子量を有しそして300と30,000の間の間が望ましい。


特開昭53-139734(17)

これらのグラフトしそして交叉結合したコポリマー類は望ましくは次のものから成る：a) 酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ステアリル、メタクリル酸ラウリル、エチルビニルエーテル、セチルビニルエーテル、ステアリルビニルエーテル、ヘキシ-1-エン、オクタデセン、N-ビニルピロリドンおよびN, N-ジエチルアミノエチルモノマレエート、無水マレイン酸およびマレイン酸ジエチルを含む群から選んだ少なくとも一つの化粧品用モノマーの3ないし95重量%、b) 3ないし95重量%のメタクリル酸ジメチルアミノエチル、c) 2ないし50重量%そして望ましくは5ないし30重量%のポリエチレングリコールおよびd) 上記で定義したような0.01ないし8重量%の交叉結合剤、交叉結合剤の量はa)+b)+c)の全重量に関して表わされる。

(4) 次のものから与えられる群から選択されるカチオン系ポリマー類：

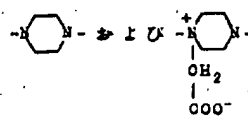
a) 式 -A-Z-A-Z(3) のポリマー類 (式中Aは2

のアミン官能基を有する基そして望ましくは  を示しそしてZは記号BまたはB'を示し；BおよびB'は同一または異つていてよくそして主鎖中に7個までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン基である二価の基を示しそしてヒドロキシル基によつて置換されまたは置換されておらずそして追加的に酸素、窒素または硫黄原子および1ないし3個の芳香族および/または複素環式環を含むことができ、酸素、窒素および硫黄原子はエーテルまたはチオエーテル、スルホキシド、スルホン、スルホニウム、アミン、アルキルアミン、アルケニルアミン、ベンジルアミン、酸化アミン、第四アンモニウム、アミド、イミド、アルコールエステルおよび/またはウレタン基の形で存在する)；このポリマーとそれらの調製方法はフランス特許第2,162,025号中に記載されている。

b) 式 -A-Z<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>-A-(4) のポリマー、(式中Aは2個のアミン官能基を含む基そして望ましくは  を示しそしてZ<sub>1</sub>は記号B<sub>1</sub>またはB<sub>1</sub>'を

示し、少なくとも一つのZ<sub>2</sub>は記号B<sub>2</sub>'を表わし；B<sub>1</sub>は二価の基を示しこれは主鎖中に7個までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはヒドロキシルアルキレンでありそしてB<sub>1</sub>'は主鎖中に7個までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン基である二価の基であつてそして置換されていないかまたは1個または1個以上のヒドロキシル基によつて置換されそして1個または1個以上の窒素原子によつて中断され、窒素原子は任意に1ないし4そして望ましくは4個の炭素原子を有するアルキル鎖によつて置換され、その鎖は場合によつては酸素原子によつて中断され、そして一個またはそれ以上のヒドロキシルおよび/またはカルボキシル官能基を伴っている)；

c) 式 -A'-Z'-Z'-A'-(5) のポリマー (式中A'は



の基の混合物を示しそして $R'$ は $B_1$ 、 $B$ 、 $B'$ または $B'_1$ を示しこれは上に示した意味を有する)；および  
4) 上記の式(3)および(4)で $a$ および $b$ によつて示したポリマー類の第四アンモニウム塩類および酸化生成物類。

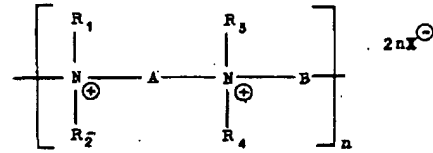
式(4)および式(5)のポリマー類とそれらの調製法はフランス特許出願第2,280,361号中に記載されている。

式 $-A-Z-Z-A-$ (5)および $-A-Z_1-A-Z_1-$ のポリマー類はフランス特許第2,162,025号中に記載されるようにして造ることができる。

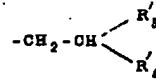
特に最も望ましいポリマー類はフランス特許第2,162,025号の実施例1、2および14中に記載されるような $N$ 、 $N'$ -ビス-(2,3-エポキシ-プロピル)-ピペラジンの縮重合生成物またはピペラジン-ビス-アクリルアミドとピペラジンとの縮重合物、およびフランス特許出願第2,280,361号の実施例2、3、4、5および6中に記載されるようなピペラジンとジグリコールアミンとエピクロルヒドリンまたはピペラジ

ンと2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールとエピクロルヒドリンとの縮重合生成物である。

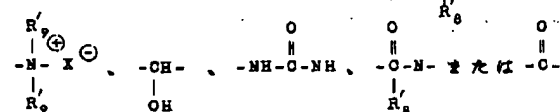
(b) 次式の四級化ポリマー類：



(式中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は同一または異つていてそして多くとも20個までの炭素原子を含む脂肪族、脂環式またはアラルキアチック基、または低級ヒドロキサン脂肪族基を表わし、または $R_1$ および $R_2$ 、および $R_3$ および $R_4$ は一緒にまたは別々に、それらが結合している窒素原子と共に複素環式構造を形成しこれは窒素以外の第二の異種原子を含むことができ、または $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は基：



(但し $R'_3$ は水素または低級アルキルを示しそして $R'_4$ は $-OH$ 、 $-O-R'_5$ 、 $-C(=O)-R'_5$ 、 $-C(=O)-N(R'_6)-R'_7$ 、 $-C(=O)-O-R'_7$ 、 $-D$ または $-C(=O)-NH-R'_7$ 、 $-D$ を示し、 $R'_5$ は低級アルキルを示し、 $R'_6$ は水素または低級アルキルを示し、 $R'_7$ はアルキレンを示しそして $D$ は第四のアンモニウム基を示す)を表わし、そして $A$ および $B$ はポリメチレン基を表わすことができこれは2ないし20個の炭素原子を含みそして直鎖または分枝および飽和または不飽和でよくそして主鎖中にはざんで一つまたは一つ以上の芳香族環または一つまたは一つ以上の $-CH_2-Y-CH_2-$ 基(但し $Y$ は $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $-S-S-$ 、 $-N-$ 、



を示しその際 $R'_8$ は水素または低級アルキルを示しそして $R'_9$ は低級アルキルを示す)を含むことができ、または $A$ および $R_1$ および $R_3$ は、それらが結合している2個の窒素原子と共にピペラジン

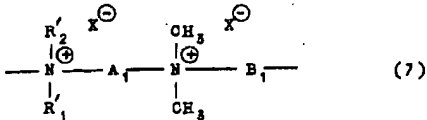
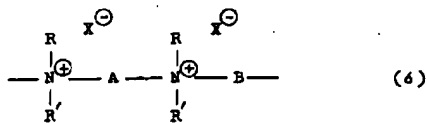
環を形成し、 $X^-$ は硫酸または有機酸から誘導されるアニオンであり、そして $n$ は分子量と同様に1,000と100,000の間である)。

このタイプのポリマー類は、特に、フランス特許第2,520,350号および米国特許第2,275,780、第2,575,855、第2,388,614、第2,454,547、第3,206,462、第2,261,002および第2,271,378各号中に記載されておりこれらは参考としてここに含めた。

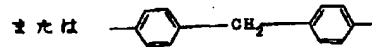
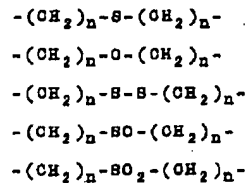
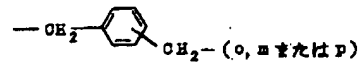
この型のその他のポリマー類は米国特許第3,874,870、第4,004,432、第3,929,990、第3,966,904および第4,005,193各号中に記載されておりこれらはここに参考として本記述文中に含める。

これらのポリマー類中言及することのできるものは次の一般式の反復単位をベースとする四級化ポリマー類である：

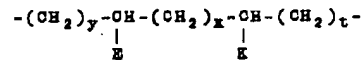
ことができる環を形成し；Aは次に与えられる式の一つを有する2価の基を表わし：



〔式中 $\text{X}^-$ は鉱酸または有機酸から誘導されるアニオンを表わし；Rは低級アルキル基または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ 基であり；R'は脂肪族基、脂環式基またはアラリフアテック基であり、そしてR'は多くとも20個までの炭素原子を含む；R'\_2は多くとも20個までの炭素原子を有する脂肪族基でありそしてR'\_1は多くとも20個そして少なくとも2個の炭素原子を含む脂肪族基、脂環式基またはアラリフアテック基であり、または基RおよびR'\_1またはR'\_2は一つの窒素原子に結合し、この原子と共に窒素以外の第二の異種原子を含む

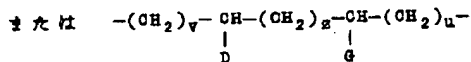
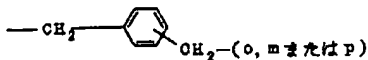


〔但しnは2または3の整数である〕；A\_1および同様にAは式：

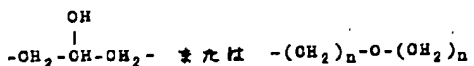


〔式中x、yおよびtは0と11の間に变化しそして(x+y+t)の合計は0に等しいかまたはそれより大きくそして18よりは少ない整数であり、

そしてBとEは水素原子または18個よりも少ない炭素原子を有する脂肪族基を表わす〕の二価の基を表わし、そしてBおよびB\_1は式：

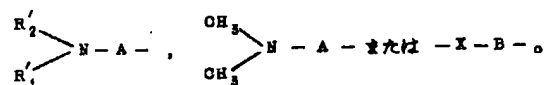


〔式中DおよびGは水素原子または18個よりも少ない炭素原子を有する脂肪族基を表わし、そしてv、sおよびuは0と11の間に变化する整数でありそしてそれらのうちの二つは同時に0であることができ、(v+s+u)の合計は1に等しいかまたは1より大きくそして18よりも少なくそして(x+y+t)の合計が0に等しい場合には(v+s+u)の合計は1よりも大きい〕の二価の基を表わしまたは式：



〔式中nは上に定義する通りである〕の二価の基を表わす〕。

式7のポリマー類の末端基は次のタイプが可能である：



一般式6および7において、 $\text{X}^-$ は特にハライドアニオン（臭化物、炭化物または塩化物）または硝酸または硫酸および同様のもののような他の鉱酸から誘導されるアニオン、または有機スルホン酸またはカルボン酸、特に2ないし12個の炭素原子を有するアルカン酸（例えばフェニル酢酸）、安息香酸、乳酸、クエン酸またはパラトルエンスルホン酸から誘導されるアニオンを表わす。

置換基Rは望ましくは1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基を表わす。R'またはR'\_1およびR'\_2が脂肪族基を表わす場合にはこれは特に20個よりも少ない炭素原子を含むそして望ましくは16個よりも多くない炭素原子を有するそし

て特に1ないし8個の炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル基である。

$R'$ または $R'_1$ が脂環式基を表わす場合は、これは特に5または6員を有するシクロアルキル基である。

$R'$ または $R'_1$ がアラルフィアデック基を表わす場合は、これは特にフェニルアルキル基のようなアルキルであつてその中でアルキル基は望ましくは1ないし3個の炭素原子を有する；一つの窒素原子に結合している2個の基 $R$ と $R'$ または $R'_1$ と $R'_2$ がこの原子と共に環を形成する場合に $R$ と $R'$ または $R'_1$ と $R'_2$ は一緒になつて特に2ないし6個の炭素原子を有するポリメチレン基を表わし、そしてこの環は第二の異種原子、例えば酸素または硫黄を含むことができ、そして特に $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ の基を表わすことができる。

$R'_1$ は望ましくは2ないし18個の炭素原子として特に2ないし16個の炭素原子を有するアルキル基、ベンジル基またはシクロヘキシル基である。

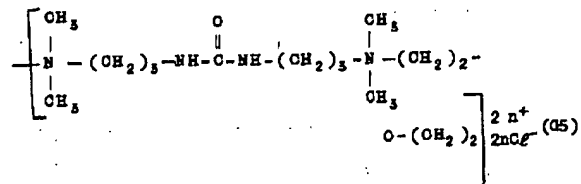
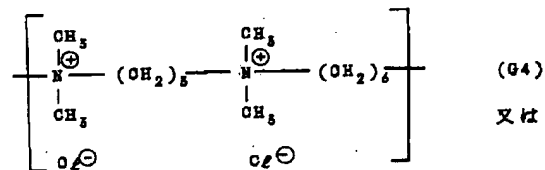
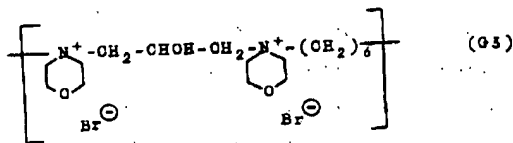
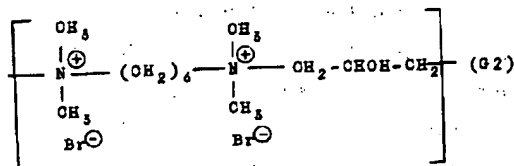
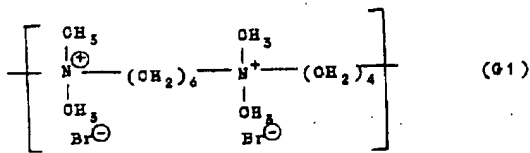
式(7)のポリマー類中特に言及可能なものは、 $R'_1$ がエチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、ヘキサデシル、シクロヘキシルまたはベンジル基であり； $A_1$ が3、5、6、8、9または10個の炭素原子を有しそして1ないし12個の炭素原子を有する一つまたは二つのアルキル置換基によつて枝分れが可能なポリメチレン基であり；そして $B_1$ がオルトまたはパラキシレン基であり、または $B_1$ が3、4、5または6個の炭素原子を有しそして1ないし12個の炭素原子を有する一つまたは二つのアルキル置換基によつて枝分れが可能なポリメチレン基であり、そして望ましくは $-CH_2-CHOH-CH_2-$ であるポリマーである。

本発明は式6または7のポリマー類の化粧品用途に関するものであつてその中で $A$ 、 $B$ 、 $R$ または $R'$ 、 $A_1$ 、 $B_1$ 、 $R'_1$ および $R'_2$ の基は単一ポリマー6または7中でいくつかの異つた値を有する。

この種のポリマー類は特に出願会社のフランス特許出願第2,270,846号および附51-

20,261号中に記載され、それらは本文中に参考として含めてある。

望ましいポリマー類は次の単位を含むものである：

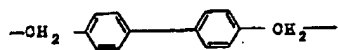


(式中 $n$ は約6である)。

ポリ-(ジメチルプタニルアンモニウムクロライド)- $\alpha$ 、 $\omega$ -ビス-(トリエタノールアンモニウム)クロライド、これはオナマー(ONAMER)Mの名でオニックス化学会社によつて販売される。

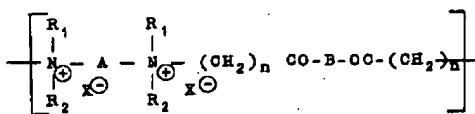
本発明を実施するのに使用することができるこの型のその他のポリマー類はフランス特許出願第2,336,434号中に記載されているものである。

りそして特に上に言及した式に相当するものであり  
りその中でBは次の基を示す：



この型のポリマー類はまた米国特許第4,025,617、  
第4,025,627、第4,025,653、  
第4,026,945および第4,027,020号中に  
記載されており、これらは参考としてここに含め  
られる。

本発明に従つて上記で言及したイオン型のポリ  
マー類もまた使用可能でそれは次式に相当する：

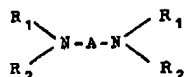


(式中Aは直鎖または分枝鎖の、飽和または不飽  
和のアルキレンまたはヒドロキアルキレン基を  
示し；Bは：(a)式  $-\text{O-Z-O}-$  (式中Zは直鎖または

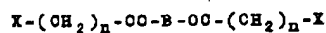


そして $\text{X}^-$ はハライドそして特に臭化物または塩  
化物を示しそしてnは1の数または3ないし10  
の整数を示す)。

これらのポリマー類はそれ自身が既知である方  
法に従つて式：



のビス-第三ジアミンと式：

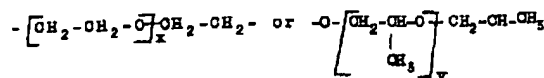


(式中の種々の置換基は上述のものと同じの意味  
を有する)のビス-ハロゲンアール化合物との  
直鎖合によつて造られる。

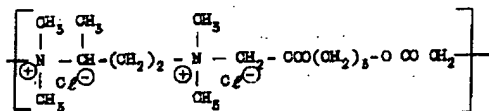
これらのポリマー類の中、特に最も望ましいの  
は下記の単位を含むものでありそして直鎖合によ  
つて造ることができる：

特開昭53-139734(21)

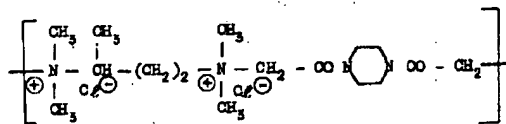
分枝の炭化水素基または次式に相当する基を示す：



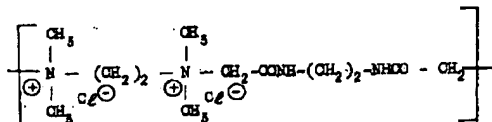
(式中xおよびyは1ないし4の整数を示し限定  
した特殊の重合度を表わしまたは1ないし4の何  
れかの数で平均重合度を表わす)のグリコール  
基；(b)式  $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{B} \end{array} -$  のピペラジンの誘導体のような  
ビス-第三ジアミンの基；(c)式  $-\text{NH-Y-NH}-$  (式中  
Yは直鎖または分枝の炭化水素基または二価の基  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を示す)のビス-第一ジ  
アミンの基；または(d)式  $-\text{NH-CO-NH}-$  のクレイ  
レン基を示し； $\text{R}_1$ は1ないし4個の炭素原子を有  
するアルキル基を示し； $\text{R}_2$ は1ないし12個の  
炭素原子を有する直鎖または分枝の炭化水素基を  
示しそして $\text{R}_2$ の基はまたメチレン基を示すこと  
が可能でありこれは互に結合しそして、Aがアル  
キレンを示す場合には、Aおよび2個の炭素原子  
と一緒に次式に相当するピペラジンから誘  
導される二価の基を形成する：



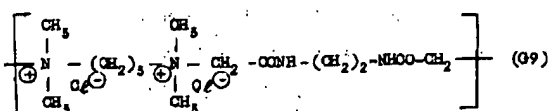
0.99 cpsの絶対粘度を有する



1.62 cpsの絶対粘度を有する

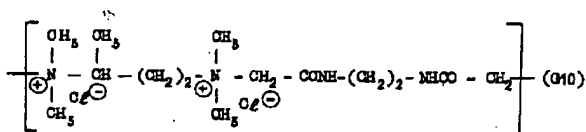


1.39 cpsの絶対粘度を有する



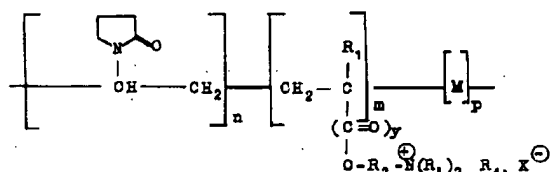
1.94の絶対粘度を有する

および



1.73 cps の絶対粘度を有する

(6) 次式のビニルピロリドンのコポリマー類：



〔式中nは20と99モル多の間そして望ましくは40と90モル多の間でありそしてmは1と80モル多の間そして望ましくは5と40モル多の間であり；pは0ないし5pモル多を表わしそしてn+m+p=100であり；R<sub>1</sub>はHまたはOH<sub>2</sub>を表わし；yは0または1を示し；R<sub>2</sub>は

ポリアミンの重合体によつて造られるポリアミノポリアミン(A)の交叉結合によつて得られる。酸化合物は(i)有機ジカルボン酸、(ii)エチレン系二重結合を有する脂肪族モノ-およびジ-カルボン酸、(iii)望ましくは1ないし6個の炭素原子を有する低級アルカノールとの上記酸類とのエステル、および(iv)これらの化合物の混合物の中から選ばれる。ポリアミンはビス-第一およびモノ-またはジ-第二ポリアルキレン-ポリアミンの中から選ばれる。このポリアミンの0ないし40モル多はビス-第一アミン、望ましくはエチレンジアミンによつて、またはビス-第二アミン、望ましくはピペラジンによつて置き換えられ、そして0ないし20モル多はヘキサメチレンジアミンによつて置き換えられる。交叉結合はエビハロゲノヒドリン、ジエポキシド、ジアンヒドリド、不飽和酸無水物およびビス-不飽和誘導体の中から選ばれる交叉結合剤(B)によつて実施され；交叉結合はポリアミノ-ポリアミド(A)中のアミン基につき0.025ないし0.55モルの交叉結合剤により、そして望

特開昭53-139734(22)

-CH<sub>2</sub>-OHCH<sub>2</sub>-OH<sub>2</sub>-またはO<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>（但しxは2ないし18である）であり；R<sub>3</sub>はOH<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>H<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH<sub>2</sub>を表わしそしてR<sub>4</sub>はOH<sub>2</sub>またはO<sub>2</sub>H<sub>5</sub>を示し；X<sup>-</sup>はCl、Br、I、 $\frac{1}{2}$ BO<sub>4</sub>、HBO<sub>4</sub>およびOH<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>の中から選択され；そしてMは選択した共重合可能なビニルモノマーを使用するヘテロ重合から生じる単量体状単位である。このポリマー類はフランス特許第2,077,143号中に記載される方法に従つて造ることができ、これは参考としてここに含める。

望ましいコポリマー類は約100,000と1,000,000の間の分子量を有しニューヨークの「ガフ(GAF)コーポレーション」から「ガフクオート734」および「ガフクオート755」の名で商業的に入手しうる。

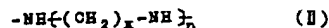
(7) 下に記載されるポリアミノ-アミド類(A)。(8) 交叉結合したポリアミノ-アミド類。これはアルキル化されていていなくてもよく、水溶性である少なくとも一つの交叉結合したポリマーによつて形成される群から選ばれそして酸化合物と

ましくはポリアミノ-ポリアミド(A)中のアミン基につき通常は0.025ないし約0.2そして特に0.025ないし約0.1モルの交叉結合剤によつて行うことを特徴とする。

この交叉結合剤はゲルを形成せずに完全に水に溶けて10%濃度の溶液を与え；10%濃度の水溶液の25℃における粘度は3センチポイズよりも大でそして通常は3と200センチポイズの間である。

ポリアミノ-ポリアミド(A)を造るのに使用する酸は次のものの中から選ばれる；6ないし10個の炭素原子を有する飽和の有機ジカルボン酸、例えば、アジピン酸、2,2,4-および2,4,4-トリメチルアジピン酸、テフタル酸およびエチレン系二重結合を有する脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、例えばアクリル酸、メタクリル酸およびイタコン酸。

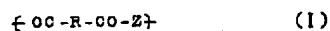
上記で言及した酸のエステルまたは二つまたはそれ以上のカルボン酸混合物またはそれらのエステル類の使用もまた可能である。



ポリアミノ-ポリアミド(A)を造るのに使用できるポリアミンは次のものの中から選ばれる：ビス-第一またはモノ-またはジ-第二ポリアルキレン-ポリアミン、例えば、ジエチレントリアミン、ジプロピレントリアミン、トリエチレントラミン、およびそれらの混合物。

望ましくは、ジカルボン酸およびアミン類はポリアルキレン-ポリアミン類の第一アミン基に関して当量割合の量で使用される。


望ましいポリアミノ-アミド(A)の構造は次の一般式(I)によつて表わすことができる：



式中Rは二価の基を表わしこれは使用した酸からまたは酸とビス-第一またはビス-第二アミンとの付加物から誘導され、そしてZは次のものを表わす：

1) 60ないし100モル百分の割合の、ジエチレントリアミン、トリエチレントラミンまたはジプロピレントリアミンから誘導される次の基；

(但しXが2であつてそしてZは2または5であるか、またはXが5であつてZは2である)；

2) 0ないし40モル百分の割合の上記の基(II)、(但しXは2であつてZが1でありこれはエチレンジアミンから誘導される)または  の基、これはピペラジンから誘導される；および

3) 0ないし20モル百分の割合の基  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$ 、これはヘキサメチレンジアミンから誘導される。

ポリアミノ-アミド(A)の調製はフランス特許出願第2,252,840号中により詳細に記載されている。

このようにして得られるポリアミノ-ポリアミド類は次に交叉結合剤の添加によつて交叉結合される。使用する交叉結合剤は二官能価化合物であつて(a)エピハロゲノヒドリン、例えばエピクロロヒドリン；(b)ジエポキシド、例えばジグリシジルエーテルまたはB', B'-ビス-エポキシプロピル-ピペラジン；(c)二酸無水物、例えばフタル

トラカルボン酸のジアンヒドリドまたはピロメリット酸のジアンヒドリド；および(d)ビス-不飽和誘導体、例えばジビニルスルホンまたはメチレンビス-アクリルアミド、の中から選ばれる。

交叉結合反応は20℃と-----の間で、出発物質として20ないし30モル百分のポリアミノ-ポリアミドの水溶液を使用して行われ、これに対して極めて少量づつ交叉結合剤を著しい粘度増加が起るまで添加するが、しかしそれでも水に再溶解しないであろうゲル段階には達せしめない。次いで水を添加して粘度を急速に調節しそして必要ならば反応混合物を冷却する。

交叉結合したポリアミノ-アミド中の第二アミン基はアルキル化することができる。

使用するアルキル化剤は次のものが可能である：エポキシド、例えばグリシド、酸化エチレンまたは酸化プロピレン、またはエチレン系二重結合を有する化合物、例えばアクリルアミド。

交叉結合したポリアミノ-アミド類のアルキル化は10ないし30モル百分の濃度の水溶液中でそして

10°と95°の間の温度において行われる。全塩基度に関するアルキル化の程度は0と80モル百分に変化する。

アルキル化される交叉結合のポリアミノ-アミド類は何等活性基を含まずそして何等アルキル化の性質を有せずそして化学的に安定である。

下記に示すポリマー類は中でも望ましいポリアミノ-アミドポリマー類(A)であつてそして交叉結合し、そして場合によつてはアルキル化されるポリアミノ-アミドポリマー類(A)である：

Ⅰと称するポリマー、これは当量のアジピン酸とジエチレントリアミンの重縮合から生じる。

Ⅰa と称するポリマー、これはポリマーⅠをエピクロロヒドリンで交叉結合させて得られる(100アミン基につき11モルのエピクロロヒドリン)。

Ⅰb と称する交叉結合したポリマー、これはポリマーⅠをメチレン-ビス-アクリルアミドで交叉結合して得られる(ポリアミノ-ポリアミド中の100アミン基につき12.1モルのメチレ

ン-ビス-アクリルアミド)。

K Ia と称するポリマー、これはポリマー-K I を M, M'-ビス-エポキシ-プロピル-ピペラジンで交叉結合させて得られる(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき7.3モルの交叉結合剤)。

K Id と称するポリマー、これはポリマー-K I をジピニルスルホンによる交叉結合から生じる(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき13.9モルの交叉結合剤)。

K Ie と称するポリマー、これはポリマー-K I のピペラジンのビス-アクリルアミドによる交叉結合から生じる。

K II と称するポリマー、これは8モルのアジピン酸と1モルのピペラジンおよび2モルのジエチレントリアミンの重縮合から生じる。

K IIa と称するポリマー、これはポリマー-K II のエピクロルヒドリンによる交叉結合の結果生じる(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき13.2モルの交叉結合剤)。

をメチレン-ビス-アクリルアミドで交叉結合して得る(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき16モルの交叉結合剤)。

K V と称するポリマー、これは2モルのアクリル酸メチルおよび1モルのエチレンジアミンの混合物とジエチレントリアミンとの重縮合から生じる。

K Va と称するポリマー、これはポリマー-K V をエピクロルヒドリンで交叉結合して得られる。

K VI と称するポリマー、これは2モルのメタクリル酸メチルと1モルのエチレンジアミンの混合物とジエチレントリアミンの重縮合から生じる。

K VIa と称するポリマー、これはポリマー-K VI をメチレン-ビス-アクリルアミドで交叉結合させて得る(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき21.4モルの交叉結合剤)。

K VII と称するポリマー、これはポリマー-K Ia のグリンジオールによるアルキル化から生じる。

K VIII と称するポリマー、これはポリマー-K Ia をアクリルアミドでアルキル化して生じる。

K III と称するポリマー、これは当量のアジピン酸とトリエチレンアトラミンとの重縮合から生じる。

K IIIa と称するポリマー、これはポリマー-K III のエピクロルヒドリンによる交叉結合から生じる(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき7.8モルの交叉結合剤)。

K IIIb と称するポリマー、これはポリマー-K III のメチレン-ビス-アクリルアミドによる交叉結合から生じる(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき3.4モルの交叉結合剤)。

K IV と称するポリマー、これは2モルのイタコン酸メチルおよび1モルのエチレンジアミンの反応生成物とジエチレントリアミンとの重縮合から生じる。

K IVa と称するポリマー、これはポリマー-K IV をエピクロルヒドリンで交叉結合させて得る(ポリアミノ-アミド中の100アミン基につき22モルのエピクロルヒドリン)。

K IVb と称するポリマー、これはポリマー-K IV

これらのポリマーの総ての調製はフランス特許出願第2,252,840号中に記載され、これは参考としてここに含められる。



(9) 下記の化合物を含む群から選択される交叉結合剤によつてポリアミノ-アミド(上に記したA)を交叉結合させて得られる水溶性交叉結合したポリアミノ-アミド類:

(I) (1)ビス-ハロゲノヒドリン、(2)ビス-アゼチジニウム化合物、(3)ジアミンのビス-ハロゲノアシル誘導体および(4)アルキルビス-ハライド、を含む群から選択される化合物;

(II) (1)ビス-ハロゲノヒドリン、(2)アゼチジニウム化合物、(3)ジアミンのビス-ハロゲノアシル誘導体、(4)アルキルビス-ハライド、(5)エビハロゲノヒドリン、(6)ジエボキシドおよび(7)ビス-不飽和化合物、を含む群から選ばれる化合物(II)を化合物(II)に対して反応性である二官能価化合物である化合物(II)と反応させて得られるオリゴマー類; および

(III) 化合物(II)およびオリゴマー(II)を含む群から選ばれそして一つまたは一つ以上の第三アミン基(これはアルキル化剤(II) — 望ましくはメチルまたはエチルクロライド、ブロマイド、イオダイド、

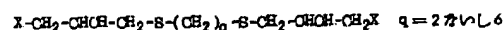
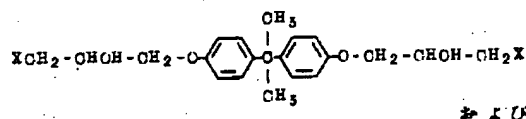
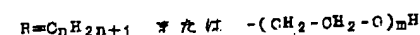
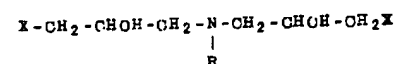
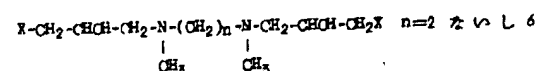
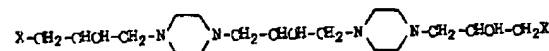
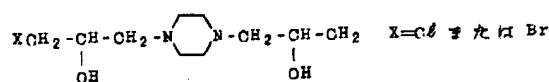
サルフェート、メシレートおよびトシレート、ベンジルトクロライド、またはブロマイド、酸化エチレン、酸化プロピレンおよびグリシドールを含む群から選択される — によつて完全にまたは部分的にアルキル化スルコができる)を含む化合物の四酸化生成物、交叉結合はポリアミノ-アミド中のアミン基につき0.025ないし0.35モル、特に0.025ないし0.2モルそしてさらに特に0.025ないし0.1モルの交叉結合剤によつて行われる。

ビス-ハロゲノヒドリンはエビクロルヒドリンまたはエビプロモヒドリンのようなエビハロゲノヒドリンを第二ビス-アミン、第一アミン、ジオール、ビス-フェノールまたはビス-メルカプタンのような二官能価化合物と反応させて得られる。

それらはビス-エボキシドの調製に対する直接の中間物になるが、しかし逆に、それらはオキシラン環を塩化水素酸または臭化水素酸のような水素酸によつて開環することによつてそれらから誘導することができる。

両方の場合ハロゲン原子は最終のまたは末位から二番目の炭素原子にその位置が交叉結合剤の活性基にまたは最終製品の性質を傷害することなく結合させることができる。

例として以下のジハロゲノヒドリンをあげることができる:



ビス-アゼチジニウム化合物はN,N-ジハロゲノヒドロキシプロピルアミンから環化によつて誘導される。

しかしながら環化はある種の立体的にヒンダードしたアミンに対しては困難なことがある。

アゼチジニウム系の活性度はエビハロゲノヒドリン系のそれよりも少しく異なるため、本発明の目的に対してはそのハロゲノヒドリン系が第三官能基によつて分子の残基に結合されておりそしてそれが二つのアゼチジニウム基または一つのアゼチジニウム基と一つのハロゲノヒドリン基を含んでいるビス-ハロゲノヒドリンから誘導される化



下記のようにして造られる：

5.6.4 g (0.289モル)のジメチルサルフェートを1時間かけて57.2 g (0.289モル)のビス-(エポキシプロピル)-ピペラジンを含む25.6 gのクロロホルム溶液に添加しその間反応混合物を30℃でかきまぜる。

この溶液から多大過剰量のエーテル中に次いで四酸化鉛試体を沈澱させる。乾燥後高粘度の油を築める。そのエポキシド含有量は5.9ミリ当量/gである。

#### ポリマー KA1b

このポリマーはポリマー KI を下に記載するようにして交叉結合剤 R Ia で交叉結合して得られる：

2.2 g (0.057モル)の交叉結合剤 R Ia を環境温度において、10.0 g (0.585アミン当量)のポリアミノ-アミド KI (当量のアジピン酸とジエチレントリアミンの縮合反応によつて造られる)を含む50.0 gの水性溶液に加えそして反応混合物の濃度を次に90℃に上げる。

20分後に溶液のゲル化が観察される。次いで

ミリ当量/gを有する白色結晶が溶液から分れてくる。

#### ポリマー KA II b

このポリマーは下記のようにしてポリマー KI を交叉結合剤 R II a で交叉結合させて得られる。

上で造つた2.0 g (0.0425モル)の交叉結合剤を環境温度において95.2 g (0.557アミン当量)のポリアミノ-アミド KI を含む47.6 gの水性溶液に添加する。反応混合物を90℃において1時間かきまぜそして次いで溶液に65.6 gの水を添加して活性物質含量10%にまで希釈する。

溶液は透明で黄緑色である。25℃で測定した粘度は87.9秒<sup>-1</sup>において0.27ポイズである。

#### 交叉結合剤 R II a

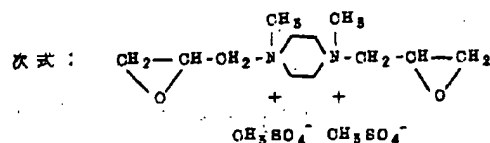
これは下記のようにしてピペラジンのビス-アクリルアミドおよびピペラジンの3/2のモル比から出発して得られるビス-不飽和オリゴマー系交叉結合剤である：

5.6.8 g (0.66モル)のピペラジンを含む

特開昭53-139734(27)

69.8 gの水を急速に加える。黄緑色をしておりそして10%の活性物質を含む透明溶液が得られる。25℃で測つた粘度は87.9秒<sup>-1</sup>で0.68ポイズである。

#### 交叉結合剤 R II a



の交叉結合剤を下に記するようにして造る：

7.0 g (0.555モル)のジメチルサルフェートを1時間かけて54.9 g (0.277モル)のビス-(エポキシプロピル)-ピペラジンを含む187.3 gのクロロホルム溶液に添加し、その間反応混合物を30℃でかきまぜる。

混合物は添加中に増粘しそして環境温度において数時間後に塊状になる。このペーストを熱ジメチルホルムアミド中に溶かす。溶液が冷却したときに205℃の軟点およびエポキシド指数4.25

2.23 gの水性溶液を1時に昇つて100と150の間の温度において1.94 gのビス-アクリルアミド(1モル)を含む58.0 gの水性溶液中に添加する。次いで反応混合物を環境温度において24時間放置する。溶液は凝固して増粘してくる。それは加熱によりそして次に5立のアセトン中に低下すると透明になる。交叉結合剤は沈澱する。濾過し乾燥した後、白色固体が得られこれは固形物含量80%である。

#### ポリマー KA III b

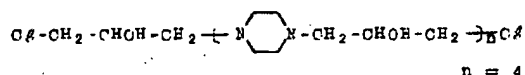
このポリマーは下記のような配合にしてポリマー KI を交叉結合剤 R II a で交叉結合することによつて得られる：

上記で造つた5.0 gの交叉結合剤を環境温度において11.1 g (0.649アミン当量)のポリアミノ-アミド KI を含む57.0 gの水性溶液に添加しそして次に反応混合物の濃度を90℃に上げる。30分後に混合物はゲル化する。溶液を急速に1.050 gの水の添加によつて10%固形物含量までに希釈する。

25℃で測定して5.8センチボイズの粘度を有する透明な黄緑色溶液が得られる。

#### 交叉結合剤 R V a

エピクロルヒドリンおよびピペラジンを5/4のモル比で出発物質に使用して造つたビス-ハログノヒドリンオリゴマー系交叉結合剤で次の式を有する：



この交叉結合剤は次のようにして造る：

92.5g (1モル)のエピクロルヒドリンを1時間かけて、20℃を超えないようにして、69.4g (0.806モル)のピペラジンを含む54.1gの水性溶液に添加する。反応混合物をさらに1時間20℃においてかきまぜせて60g (0.6モル)の40%濃度の炭酸ナトリウムを同一温度において1時間に亘つて加える。

#### ポリマー E A N b

このポリマーはポリマー E I を次のようにして

剤 R V a を含む330gの水性溶液に加える。この温度で反応混合物をさらに2時間かきまぜる。

#### ポリマー E A V b

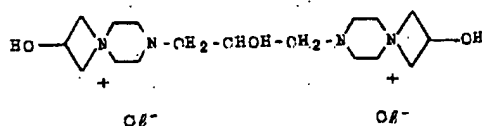
このポリマーはポリマー E I を次のような風に交叉結合剤 R V a によつて交叉結合させて得る：

47.25gの上記で造つた交叉結合剤を含む15.5gの水性溶液を環境温度において65.5g (0.383アミン当量)のポリアミノ-アミド E I を含む327.7gの水性溶液に添加する。85℃で4時間熱した後に反応混合物はゲル化する。

645gの水を急速に添加すると10%の活性物質を含む透明溶液が得られる。25℃で測定した粘度は67.18秒<sup>-1</sup>で0.47ボイズである。

#### 交叉結合剤 R V a

次式を有するビス-アゼタジニウム交叉結合剤：



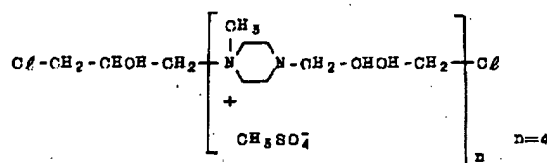
交叉結合剤 R V a によつて交叉結合して得る：

上記で造つた交叉結合剤54.9gを含む268gの水性溶液を157.5g (0.92アミン当量)のポリアミノ-アミド E I を含む787.5gの水性溶液に環境温度において添加する。反応混合物の温度は4時間50分にわたり90℃に保つ。

1,100ccの水を急速に添加することによつて9.85%の活性物質を含み25℃で測つて73センチボイズの粘度を有する透明な溶液が得られる。

#### 交叉結合剤 R V a

次式の硫酸化交叉結合剤：



を次のようにして造る：

47.4g (0.376モル)のジメチルサルフェートを一時かけてそして30℃を超えないようにして67.7g (0.752アミン当量)の交叉結合

を次に記載するのようにして造る：

43.5g (0.47モル)のエピクロルヒドリンを、0°と5°の間で、フランス特許出願第72/42,279号(1972年11月29日)の実施例15に従つてエピクロルヒドリンとピペラジンの添加反応によつて造り100gの無水アルコールに溶かした50g (0.212モル)のビス-(1,3-ピペラジン)-2-プロパノールに添加する。反応混合物を0℃で24時間放置しそして次いでこの溶液から大過剰のエーテル中に交叉結合剤が沈澱する。約120℃の軟化点を有する白色固体を分離する。

#### ポリマー E A V b

このポリマーはポリマー E I を次のようにして交叉結合剤 R V a によつて交叉結合させて得られる：

15.4g (0.036モル)の交叉結合剤 R V a を環境温度において77.2g (0.452アミン当量)のポリアミノ-アミド E I を含む386gの水性溶液に加える。90℃において2時間30分

加熱後に混合物はゲル化する。525gの水を急速に加えることにより10%の活性物質を含む透明溶液を得る。25℃で測定した粘度は67.18 秒<sup>-1</sup>において0.7ポイズである。

#### 交叉結合剤 R V a

次式を有するこのビス-(クロロアセチル)-ピペラジン交叉結合剤:



を水酸化ナトリウムまたはナトリウムメチレート  
の存在における2モルの塩化クロロアセチルと1  
モルのピペラジンの縮合反応によつて造る。

#### ポリマー E V b

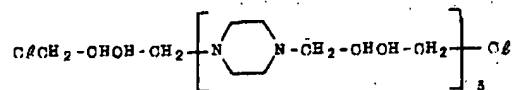
このポリマーはポリマー E I を交叉結合剤 R V a  
によつて次のようにして交叉結合させて得る:

24g (0.1モル)のビス-(クロロアセチル)-  
ピペラジンを環境温度において200g (1.170  
アミン当量)のポリアミノ-アミド E I を含む  
1000gの水性溶液に加えそして次いで反応混  
合物の温度を90℃に上げる。30分間加熱後に

ロモウンデカノイル)-ピペラジンを含む60g  
のイソプロパノール溶液を環境温度において  
56.7g (0.33アミン当量)のポリアミノ-ア  
ミド E I を含む113.3gの水性溶液に加える。  
反応混合物を溶剤濃縮の下で2時間30分加熱す  
る。次いでイソプロパノールを蒸溜しその間水を  
添加して終に10%の活性物質を含む水性樹脂溶  
液を得る。溶液は僅かに乳白光を有しそして25℃  
で測つたその粘度は87.93 秒<sup>-1</sup>において0.052  
ポイズである。

#### 交叉結合剤 R K a

次式のこの統計的オリゴマー系交叉結合剤:



をエピクロルヒドリン、ピペラジンおよび水酸化  
ナトリウムの4/3/2のモル比から出発して造る。

246.7g (2.66モル)のエピクロルヒドリン  
を1時間の間に172g (2モル)のピペラジ  
ンを含む1149gの水性溶液に加え、その間反

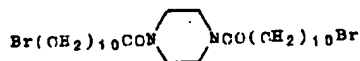
特開昭53-139734(29)

混合物のゲル化が観察される。

1216gの水を急速に添加しそして80℃に  
おける加熱をさらに1時間続ける。10%の活性  
物質を含みそして25℃で測定して88.41 秒<sup>-1</sup>  
において0.29ポイズの粘度を有する透明溶液が  
得られる。

#### 交叉結合剤 R V a

次式を有するこのビス-(1,1-プロモウン  
デカノイル)-ピペラジン交叉結合剤:



を水酸化ナトリウムまたはナトリウムメチレート  
の存在の下で2モルのプロモウンデカノイルプロ  
マイドと1モルのピペラジンとの縮合反応によつ  
て造る。

#### ポリマー E A V b

このポリマーはポリマー E I と交叉結合剤 R V a  
との下記の方法による縮合反応によつて得る:

10g (0.017モル)のビス-(1,1-プ

ロモウンデカノイル)-ピペラジンを20℃でかき混ぜる。

さらに1時間20℃でかき混ぜた後に133g  
(1.33モル)の40%濃度の水酸化ナトリウム  
溶液を同一温度で1時間かけて加える。中和工程  
中に沈澱が見られる。658gの水を加えそして  
透明溶液を得るために混合物を数分間50℃に熱  
する。

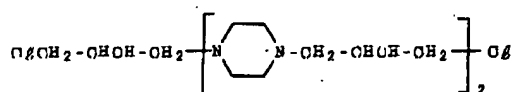
#### ポリマー E A X b

このポリマーはポリマー E I を下記の方法で交  
叉結合剤 R K a で交叉結合させて造る:

99.8gの交叉結合剤 R K a を含む584gの  
水性溶液を400g (2.34アミン当量)のポリ  
アミノ-アミド E I を含む2000gの水性溶液  
に添加しそして次に反応混合物を90℃で5時間  
かき混ぜる。透明溶液を得るために2414gの  
水を添加すると溶液は10%の活性物質を含みそ  
して25℃で測定した粘度0.22を有するものにな  
る。

#### 交叉結合剤 R X a

次式のこの統計的オリゴマー系交叉結合剤:



はモル比が3/2/1のエピクロルヒドリン、ピペラジンおよび水酸化ナトリウムから出発して造る。

277.5g(3モル)のエピクロルヒドリンを1時間の間にそして20℃において172g(2モル)のピペラジンを含む1,221gの水溶液に添加し、その間かき混ぜる。さらに1時間かき混ぜた後に40%濃度の水溶液にした100g(1モル)の水酸化ナトリウムを20℃で加える。

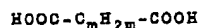
727.5gの水を加え数分間熱した後透明溶液が得られる。

#### ポリマー-IXa, b

このポリマーはポリマー-Iを交叉結合剤RXaによつて下記のようにして交叉結合させることにより得られる：

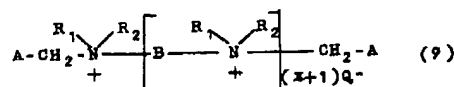
実施例Xaで造つた交叉結合剤85.8gを含む472gの水溶液を400g(2.34アミン当量)のポリアミノ-アミドE1を含む2,000g

本発明においてより特別に使用することができるポリアミノ-アミドは二つの第一アミノ基、少なくとも一つの第二アミノ基および2ないし4個の炭素原子を含むアルキレン基を含むポリアルキレン-ポリアミンと次式：



(式中mは4ないし8の整数を示す)に相当するジカルボン酸またはそのような酸の誘導体との反応から生じる化合物である。これらの反応体のモル比は望ましくは4:5と6:5の間である。

この反応の結果生じるポリアミドは次式に相当する二官能化アルキル化剤によつてアルキル化される：



(式中xは0と7の間の整数を示し、Aは  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  または  $\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$  (但しR<sub>3</sub>はハロゲンを

の水性溶液に加える。

特開昭53-13973(30)

反応混合物を90℃においてかき混ぜそして4時間の加熱後にゲル化が見られる。

2.326gの水を加えて溶液を10%活性物質含量にまで急速に希釈する。

25℃で測つて88.4秒<sup>-1</sup>において0.64ポイズの粘度を有する透明溶液を得る。

上記のこれら交叉結合剤およびポリマー類は1977年3月2日のフランス特許出願第77/06,031号に記載されており、これらは参考としてここに本文中に含める。

00 水性ポリアミノ-アミド誘導体類でこれらはポリアルキレン-ポリアミンとポリカルボン酸との重合反応の後二官能化剤によるアルキル化を行つて得られる。

そして望ましくは塩基または異素を示す)の基を示し、そしてR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は低級アルキルまたは1ないし4個の炭素原子を含むヒドロキシアルキル基を示し、Bは2ないし6個の炭素原子を含むアルキレン基または  $\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$  または

$\text{-(CH}_2\text{)}_y\text{-NH-CO-NH-(CH}_2\text{)}_y\text{-}$  の基(但しyは1ないし4の整数である)を我わし、そしてQ<sup>-</sup>はハロゲン、サルフェートまたはメトサルフェートを示す)。

より特に望ましいポリマーはAが  $\text{-OH-CH}_2\text{-}$  を示

し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が低級アルキル基そして特にメチルを示し、そしてxは0であるポリマーである。

二官能化アルキル化剤の量は形成されるポリアミノ-アミドの誘導体が高分子量を有ししかも水に溶けるようにする。

そのようなポリマーは、なかでも、フランス特許第1,585,363号中に記載されておりこれはここに参考として含める。

この型の望ましいポリマーはアジピン酸/ジアルキルアミノヒドロキシアルキル-ジアルキレントリアミンコポリマーでその中でアルキル基は1ないし4個の炭素原子を含みそして望ましくはメチル、エチルまたはプロピルを示す。

特に著しい結果をうる事が可能な化合物はアジピン酸/ジメチルアミノヒドロキシ-プロピル-ジエチレントリアミンコポリマーでサンドズ (BANDZ) 社によつてカータレチン (Cartaretine) P, P<sub>4</sub> または P<sub>8</sub> の名で販売される。

これらのコポリマーは17.0ないし18.0重量%の窒素含有量を有しそして3.0重量%の濃度中で測定した20℃における粘度350ないし800センチポイズを有する (No. 3スピンドルを使用し30 r.p.m.でブルックフィールド粘度計によつて測る)。

(11) 二つの第一アミン基と少なくとも一つの第二アミン基を含むポリアルキレン-ポリアミンをジグリコール酸および3ないし8個の炭素原子を有する脂肪族ジカルボン酸の中から選んだジカルボ

ン酸を、ポリアルキレン-ポリアミンとジカルボン酸間のモル比を0.8:1と1.4:1の間で反応させそしてその結果生じたポリアミドをエピクロルヒドリンとエピクロルヒドリン対ポリアミド中の第二アミン基のモル比を0.5:1と1.8:1の間で反応させて得られるポリマーで; 米国特許第3,227,615号および第2,961,547号は参考としてここに含める。

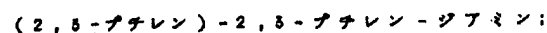
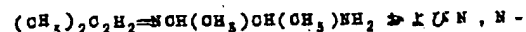
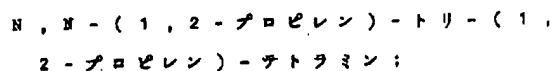
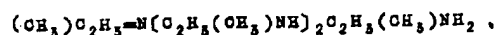
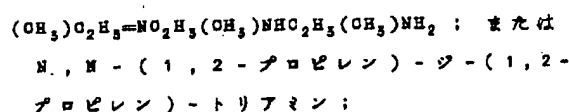
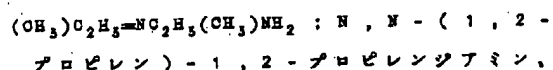
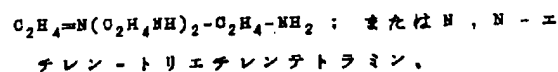
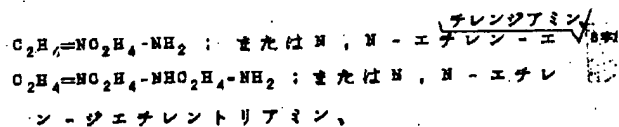
特に望ましいポリマーはヘルコセツト (HERCOSETT) 57の名でハーキュリーズ社によつて販売されるもので、これは10%濃度水溶液に対して25℃において30センチポイズの粘度を有し、およびアジピン酸:エポキシプロピルジエチレントリアミンコポリマーの場合はPD 170またはデルセツト (DELSETT) 101の名でハーキュリーズ社によつて販売されるものである。

(12) エチレン-イミンとその同族体の重合生成物を含む群から選ばれるポリアルキレン-アミン、その生成物は特に米国特許第2,183,306号中に示されるように、置換基を伴ないそしてそれは

通常酸触媒の存在下で得られる。重合触媒はオキシエチレン化生成物のような酸化剤または界面活性剤が可能である。これらのポリマー中言及することが可能なものは次のものである: エチレン-イミン、プロピルエチレン-イミン、ブチレン-イミン、フェニルエチレン-イミンまたはシクロヘキシルエチレン-イミンのポリマー類、およびまた高分子量アミン、または酸化エチレンの存在におけるアルキレン-イミンとアクリル酸およびその誘導体とのコポリマー; 式

$$R=N-(R-NH)_nH \quad (10)$$

(式中Rは1,2-アルキレン基でありそしてnは4よりも少ない整数である)のアルキレン-イミンの重合から生じるポリアルキレン-イミン、そして米国特許第2,553,696号中に示されるように単に加熱することによりまたは酸の存在下での水性媒質中で得られる。これらのポリアルキレン-イミン中言及しうるのは下記のアルキレン-イミンの重合によつて得られるものである:



米国特許第2,806,839の方法に従つて複素環式化合物を加熱して造るポリエチレン-イミンで、その複素環式化合物は例えば環式ウレタン類および2-オキサゾリドン類のように環が一方においてケトン基をそして、他方においてケトン基

に関してそれぞれ $\alpha$ -位置に置かれる酸素原子と窒素原子を含むものでこれは場合によつては酸素原子上に置換があり、加熱は減圧下で循環によつて $\text{CO}_2$ の完全な除去を冠し、続いて重合する；およびエチレン-イミン、メチルエチレン-イミンまたはN-フェニルエチレン-イミンのようなアルキレン-イミンと二硫化炭素、硫化カーボニル、チオホスゲンまたは塩化硫黄のような硫黄化合物との重合反応から生じるポリマー類で、米国特許第2,208,095号中に記載されこれはここに参考として含める。

本発明の範囲内で使用することのできる物質は上に言及したポリエチレン-イミンの部分的アルキル化誘導体で、アルキル化の程度は10と50%の間である。

特により望ましいこの型のポリマーはドデシルプロマイド、塩化オクタデシル、塩化ヘキサデシル、臭化テトラデシル、硫酸ヘキサデシル、塩化ドデシルまたは臭化デシルをアルキル化して得られるポリマーである。この型のポリマーはフラン

ス特許第2,059,151号中に記載されており、それらは参考としてここに含める。

この型のそれ以外のポリマーは上に定義したポリエチレン-イミンのアルコキシル化誘導体で、フランス特許第1,504,549号中に記載されるように1重置部の酸化エチレンまたは酸化プロピレンと1重置部のポリエチレン-イミンとの反応によつて造られる。

さらに特に望ましいポリエチレン-イミンおよびその誘導体中、言及可能なものは次の名称によつて販売されるものである；PEI 6；PEI 12；PEI 18；PEI 300；PEI 600；PEI 1200；PEI 1800；およびPEI 600 E で、これは1：0.75の割合で酸化エチレンによつてアルキル化したポリエチレン-イミンである；およびTYDEX 14 およびTYDE 16、これは約1.06の密度および25°Cにおける粘度1000センチポイズ以上を有する。これらのポリエチレン-イミン類はダウケミカル社によつて販売される。上に述べた各種の特許は参考としてここに含める。

本発明に従つて使用することのできるそれ以上のポリエチレン-イミンはポリミン(POLYMIN) Pの名で販売されるもので、これは420の密度約1.07および50%濃度の水溶液に対しブルックフィールド粘度14000-20,000(10°Cで20 F.P.M)センチポイズを有する、ポリミンBN、これは420の密度約1.06および20%濃度の水溶液に対し800-1,800の粘度を有し、そしてポリミンBB、これは420の密度約1.07および20%濃度の水溶液に対し500-1,000センチポイズの粘度を有し、すべてBASF社によつて販売される。

ポリエチレン-イミンと硫酸エチルとの反応生成物はまた本発明の範囲内で使用でき、これはフランス特許第2,167,801号中に記載されており、ここに参考として含める。

03 それ自身の鎖中にまたは互に組合わさつてまたはアクリルアミドまたは例えばアルキルまたはアルキルアクリレート基によつて置換されたアクリルアミドのような他の単位と組合つてビニルビ

リジンまたはビニルピリジニウム単位を含むポリマー；ピリジニウムの置換基は $\text{C}_1$ ないし $\text{C}_{12}$ アルキル鎖によつて置換することができそしてピリジンまたはピリジニウム核は $\text{C}_1$ ないし5のアルキル基によつて置換することができる。

次のものを例として挙げることもできる；ポリ-ビニルピリジン、ポリ-(1-ブチル-4-ビニルピリジニウム)プロマイド、1-ラウリル-4-ビニル-ピリジニウムプロマイドと1-ブチル-4-ビニル-ピリジニウムプロマイドとのコポリマー、1-ラウリル-4-ビニル-ピリジニウムプロマイドと1-エチル-4-ビニル-ピリジニウムプロマイドとのコポリマー、2-ビニルピリジンと1-ベンジル-2-メチル-5-ビニル-ピリジニウムクロライドとのコポリマー、アクリルアミドと1,2-メチル-5-ビニル-ピリジニウムメチルサルフェートとのコポリマー、メタクリルアミドと1-ベンジル-2-ビニル-ピリジニウムクロライドとのコポリマー、メチルメタクリレートと1,2-ジメチル-5-ビニル-ピリ



ジニウムメチルサルフェートとのコポリマー、およびアクリル酸エチルと2-メチル5-ビニル-ピリジンと1,2-ジメチル-5-ビニル-ピリジニウムクロライドとのコポリマー。

04 尿素-ホルムアルデヒドカチオン系樹脂。

05 例えばテトラエチレンペンタミンとエピクロルヒドリンのようなポリアミンとエピクロルヒドリンとの縮合生成物である水溶性ポリマー。

06 例えばビニルベンジルアルキルアンモニウムポリクロライド、アルキル基は望ましくはメチルである、のようなビニルベンジルアンモニウムホモ-またはコポリマー。

07 第四ポリウリレン類でベルギー特許第77/5,892号中に記載される型のもの、これは参考としてここに含める。

一つの變形に従えば、上記に参照したアニオン系ポリマーおよび場合によつてはさらに本発明に従つた組成物中のカチオン系ポリマーと組合わせて着色ポリマーを使用することが可能である。そのようなポリマーは、なかでも：水溶性カチオン

系ポリマー類の混合物から成る着色ポリマー類でこれは800と約100,000の間の分子量を有しそして第二または第三アミン基または第四アンモニウム基を含みそしてこれは発色固または発色性基を支持する化合物、この化合物は後の本文中に「00000」と称される、またはアシルまたはアル脂肪族化合物の一部を形成するかまたは直接または間接に固定させるのに役立つものであり、もしも主鎖が00000の一部を形成するアミン基を含む場合は、鎖中のアミン基の全数量に関して少なくとも10%の脂肪族アミン基を必然的に含有することは当然である。

毛髪調整剤として使用することができるカチオン系縮合生成物、および特に上記の着色ポリマー類を造るのに使用することができるカチオン系ポリマー類は特に出願会社のフランス特許第72/42,279、74/27,030、74/39,242、75/15,162および76/20,261各号およびルクセンブルグ特許第73,794号および第73,795号中に記載され

ておりそしてカチオン系ポリマー類に関連して上述のグループ中に定義されている。

毛髪調整剤として前に記載したカチオン系ポリマーの場合、着色生成物、着色剤または着色剤前駆体は出発ポリマーのある種のアミン基にグラフトされる：しかしながら、角質繊維上に吸収性能を保有させるために、アミン基の全部を00000基で置換はしないということは重要なことで、それは角質に対する親和性を失うことを避けるためである。ポリマーにグラフトされる00000は水に可溶または不溶であることができるが、それは本発明に従つた着色カチオン系ポリマーの溶解度は00000基のグラフト前の対応するポリマーの溶解度の関数であるからである。一つの變形においてはポリマー類は直鎖または分枝鎖であるがしかし交叉結合ではない：別の變形においてはポリマーは僅かに交叉結合するがしかしこの場合もポリマーの水に対する溶解度をあまり大きく減じさせないために交叉結合は制限された範囲内に保たれる。上に定義したこれらの着色ポリマー類は水に溶

ける：それらは水性溶剤中ばかりでなくまた水-溶剤媒質中にも使用することができ、その溶解度はエタノール、アルケレングリコール、グリコールエーテルまたは同族生成物が添加される場合にも維持される。

これらの着色ポリマー類は下に定義する三方法に従つて得られる。

第一の製法においては、着色した反応性化合物をアルキル化ができる第一、第二または第三アミン基を含むカチオン系樹脂と反応させることによつて着色ポリマー類が得られる。

第二の製法においては、着色ポリマー類はアルキル化することのできるアミンまたはフェノール基を含む着色した化合物を活性基を含むカチオン系樹脂と反応させることによつて得られる。

第三の製法においては、着色ポリマーはジアシル化することのできるアミン化合物またはアミン化合物の混合物をアミンとの反応が可能である官能基を有する別の二官能価誘導体と反応させて得られる、二つの反応体の一つは00000である：

これらの官能基は、例えば、エポキシド、ハライドまたは活性化二重結合が可能である。

上掲の第一の製法において、ポリアミン類またはポリアミノ-アミド類、例えば下の項および出願会社のフランス特許第72/42,279、第74/27,080、および74/59,242各号中に記載するようなカチオン系樹脂を使用することができる。またポリエチレン-イミンのような商品として入手しうる樹脂も使用することができる。総てのこれらの樹脂はアルキル化することができ、そして活性 OCOO<sup>-</sup>、特に移動性塩基または臭素原子、エポキシド基または活性化二重結合を含む OCOO<sup>-</sup> と反応することのできる第一、第二、または第三アミン基を含む。

この第一の製法を実施するための第一の変形において、カチオン系樹脂に作用しようとする出発物質の活性分子は一つまたは一つ以上の-NHCOOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>基を含む。これらの分子はアミノアルキル基によつて置換された一つまたは一つ以上の芳香族アミン官能基を含んだ、または一つまたは一つ以上の

アミノ-アルコキシ置換基を含んだ着色剤のクロロアセチル化から生じる化合物が望ましく、それは特別 (extra) -核アミン官能基のみがクロロアセチル化されることは言うまでもない。これらのクロロアセチル化された活性化合物は種々の大きな着色剤の種類に属することができ、例えばフランス特許第73/22,562号中に記載されるようなニトロベンゼン着色剤、アントラキノン着色剤、アゾ着色剤、インダミン、インドアニリン、インドフェノール、1,4-ベンゾキノン着色剤、またはフランス特許第1,540,423号中に記される着色剤類である。ニトロベンゼン着色剤中列挙しうるものは3-ニトロ-N-β-アミノエチルアミノ-4-アニソール、5-ニトロ-6-アミノ-フェノキシエチルアミンまたは3-ニトロ-4-アミノ-フェノキシエチルアミンのような出発物質としてオルト-、メタ-、およびパラ-ニトロアニリンの誘導体を使用するクロロアセチル化、または1-(N-β-アミノエチルアミノ)-5-ニトロ-4-(β-メチルアミノ)-ベンゼン

または1-(N,N-ジ-β-ヒドロキシエチルアミノ)-5-ニトロ-4-(β-β-アミノエチルアミノ)-ベンゼンのような出発物質としてニトロパラフェニレンジアミンの誘導体を使用するクロロアセチル化によつて得られる活性着色剤である。使用することのできるクロロアセチル化アントラキノン着色剤中列挙することのできるものは：1-(β-クロロアセチルアミノ-エチルアミノ)-アントラキノンでこれは1-(β-アミノエチルアミノ)-アントラキノンのクロロアセチル化によつて得られる、または英国特許第1,159,587号中に記載される対応する生成物のクロロアセチル化によつて得られる1-(β-クロロアセチルアミノ-プロピルアミノ)-4-(N-エチルアミノ)-アントラキノン、または英国特許第1,227,825号中に記される生成物のクロロアセチル化によつて得られる1-ヒドロキシ-4-クロロアセチルアミノプロピルアミノ-アントラキノン、または英国特許第1,159,557号の実施例7中に記載される生成物のクロロアセチル化

によつて得られるγ-クロロアセチルアミノプロピルアミノ-アントラキノンである。これらの例中、アントラキノン出発物質のクロロアルキル化は望ましくは炭酸ナトリウムの存在においてジオキサン中で実施される；上に述べた始めの三つのアントラキノン化合物の場合、総てのアミン官能基はクロロアセチル化されそして次いで硫酸の助力によつて選択的脱アシル化が行われる；上述の第四番のアントラキノンの場合、特別-核アミン官能基が選択的にクロロアルキル化される。使用することのできるクロロアルキル化アゾ化合物はジアゾニウム塩をN-エチル-N-β-クロロアセチルアミノエチル-アニリンとカップリングされて得られる；例として挙げうるのは2-アミノ-ベンツチアゾールのアゾ化合物およびN-エチル-N-β-クロロアセチルアミノエチルアニリンのアゾ化合物である。インダミン類、インドアニリン類およびインドフェノール類のクロロアセチル誘導体中列挙しうるのはN-{[4-(エチル-β-クロロアセチルアミノエチル)-アミノ]-

フェニル}-2,6-ジメチル-3-アミノ-ベンゾ  
キノン-イミンで4-ニトロ-N-エチル-N-  
β-クロロアセチルアミノエチルアニリンを2,6-  
ジメチル-3-アミノ-フェノールと反応させ  
て得られる; N-(4-アミノ-2,5-ジメチル-  
2-フェニル-メチル-3-アミノ-ベン  
ゾキノン-イミンで過硫酸アンモニウムが存在下  
でアンモニア性媒質中で2,5-ジメチル-パラ  
フェニレンジアミンを2-メチル-5-クロロア  
セチルアミノ-フェノールと反応させて得られる、  
である。クロロアセチル化1,4-ベンゾキノン  
着色剤中言及できるのは過酸化水素の存在下でア  
ンモニア性媒質中で4-ニトロ-N-エチル-  
N-β-クロロアセチルアミノエチルアニリンを  
3-(β-ヒドロキシエチルアミノ)-4-メト  
キシ-フェノールと反応させて得られる2-(N-  
β-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(N-エチル-4  
(N-β-クロロアセチルアミノ)-アニ  
リノ)-1,4-ベンゾキノンである。フラン  
ス特許第1,540,423号中に記する着色剤のク

ロアセチル化誘導体中挙げうるのはN-(3-  
ニトロ-4-(β-クロロアセチルアミノエチル  
アミノ)-フェニル)-N'-(4'-ニトロ-フェ  
ニル)-エチレンジアミンで、これはフランス特  
許第1,540,423号の実施例17中に記載され  
る化合物のクロロアセチル化から生じ、または1-  
メチルアミノ-γ-(2'-ニトロ-N-エチル-  
5-(N-β-クロロアセチルアミノエチルア  
ミノ)-フェニル)-4-アミノプロピル-アミ  
ノ-アントラキノンで、これは同一特許の実施例  
19中に記載される化合物のクロロアセチル化か  
ら生じる。

#### 明細書の浄書(内容に変更なし)

本発明に従つたさらに特に望ましい着色剤は出  
発会社のフランス特許第74/39,242号中に  
記載される導通単位

$(-NH-(OH)_2)_2NH-(CH_2)_2NHCO(OH)_2-OH$ を含むポリ  
マーと2-アミノベンツチアゾールおよびN-エ  
チル-N-β-クロロアセチルアミノ-エチルア  
ニリン、下文でEO<sub>1</sub>と称する、のアゾ誘導体、ま  
たは2-(γ-クロロアセチルアミノプロピルア  
ミノ)-アントラキノン、下文でEO<sub>2</sub>と称する、  
のアゾ誘導体との反応の結果生じるものである。

第一の製法を実施するための第二の変形にお  
いて、出発物質の反応性の着色した分子はω-ハロ  
ゲノアルキル、3-クロロ-2-ヒドロキシ-プ  
ロピルまたは2,3-エポキシ-プロピル基によ  
つて置換された一つまたは一つ以上の芳香族アミ  
ン、または芳香族核上にハロゲノアルコキシ基を  
含む。これらの化合物中特に言及しうるのは1-  
(β-クロロエチルアミノ)-3-ニトロ-4-  
(N-メチルアミノ)-ベンゼン、N-エチル-  
1-(N-β-クロロエチルアミノ)-3-ニト

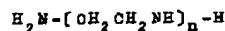
ロ-4-(N'-メチルアミノ)-ベンゼン、1-  
(N-β-プロモエチルアミノ)-3-(N'-ジ  
メチルアミノ)-4-ニトロ-ベンゼン、フラン  
ス特許第74/36,651号の実施例15中に記  
載されている3-ニトロ-4-アセチルアミノ-  
フェニルプロモエチルエーテルの脱アシル化によ  
つて得られる3-ニトロ-4-アミノ-フェニル  
プロモエチルエーテル、1-(3-クロロ-2-  
ヒドロキシ-プロピル)-アミノ-アントラキノ  
ンまたは1-(2,3-エポキシ-プロピル)-  
アミノ-アントラキノンである。

第一の製法を実施するための第三の変形にお  
いて、使用できる化合物は「プロシオン (Procion)」  
の 상품명で知られI O I社によつて販売される製  
品中におけるようなクロトリアジン基を含む着  
色した活性化合物で、例えば色相図中に13,245、  
13,190、18,108および18,159の参照符で示さ  
れる化学式に相当するものである。

前記の第一の製法を実施するための第四の変形  
において、使用できる化合物は「レマゾール

(Remazol)」の商品名で知られておりヘキスト社によつて販売される製品のような活性化された二官能基を有する活性着色化合物で例えば着色剤のビニル-スルホン類でこれは色指数中に18,852または61,200の参照符で示される化学式に相当する。

第二の製法において好都合に使用できる化合物は新しい退色なしにアルキル化ができるアミンまたはフェノール基を含む化合物でそして、特に、第一の製法を実施するための第一および第二の變形に対して言及した着色した化合物である(この場合の化合物はクロロアセチル化またはハロゲンアルキル化前の化合物であることはいうまでもない)。好都合に使用することのできる活性基を含むカチオン系樹脂類はエビハロゲンヒドリン(エビクロルヒドリンまたはエビブクロモヒドリン)とポリアミノ-アミド類との反応生成物であつて後者は二種と下記の型:



(但しnは2または3の値を有する)のポリアミ

ドとの重縮合反応の結果生じる。

価値のあるポリアミノ-アミド類中特別に名を挙げるのが可能なものは出願会社のフランス特許第74/39,242号中に言及されるものである。エビハロゲンヒドリンが塩基性基に対して0.8/1ないし約1.5/1の範囲の割合で使用されるときはアゼチジニウム、ハロゲンヒドリンまたはエポキシド基を含む樹脂が得られ、それらの基の端ではアミンおよびフェノールをアルキル化しそして共有結合によつて固定されるべきアミンまたはフェノール官能基を含んだ着色した化合物を可能にする。着色した化合物と反応しない樹脂のアルキル化反応性基は例えばアミンまたはメルカプタンのような求核性化合物との反応によつて除去が可能であり、または着色すべき支持体上への着色ポリマーの固定をさらに増進するために保持させることができる。

化合物の第三の製法において、活性化された二官能基を含むビス-ハロゲン誘導体、ビス-エポキシドまたはビス-不飽和誘導体との重縮合反応

においてジアルキル化することのできる誘導体のような $2-NH_2$ の型の着色した化合物が使用できる。この場合は、着色した化合物 $2-NH_2$ に加えて得られる製品の水への溶解度を増加させそしてまたこの製品の角質繊維への親和を増加させるためにさらにビス-第二アミン誘導体、例えばピペラジンを使用することが望ましい。着色した化合物のビス-ハロゲンアルカンまたはビス-ハロゲンヒドリン誘導体を第二または第三ビス-アミンと共に使用することもまた可能である(この型の反応はフランス特許第75/15,161号中に記されている)。

アミン化合物と反応させるために使用することのできる二官能価誘導体中、言及できるのは特に、N, N'-ビス-(3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン、N, N'-ビス-(2,3-エポキシ-プロピル)-ピペラジンおよびビス-アクリロイル-ピペラジンのようなピペラジンの誘導体、ジグリシジルエーテルまたはエチレンジアミンのビス-アクリルアミドであり；唯今言

及したような二官能価誘導体を持つ着色したビス-アミノ誘導体、またはビス-第二アミンを持つ着色したビス-ハロゲン誘導体の使用もまた可能である。

上記の第一および第二の製法の場合、活性ハロゲンまたはエポキシド誘導体の製造のための反応は溶剤媒質中において水の存在または不存在下で、 $0^\circ$ と $100^\circ$ の間そして望ましくは $30^\circ$ と $70^\circ$ の間の温度で実施される。溶剤として特に使用可能なものとして次のものが挙げられる：メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびセブタノールのような低級アルコール類、アルコキシエタノール類、ベンゼン、トルエンのような芳香族溶剤またはジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルのようなその他の溶剤。活性の着色した化合物とカチオン系樹脂との反応は上記したような溶剤の存在下で $30^\circ$ と $130^\circ$ の間そして望ましくは $50^\circ$ と $90^\circ$ の間の温度において最も好ましくは実施される。これらの反応は直鎖または交叉結合したカチオン樹脂上で行うことができるがし

かしカチオン樹脂を、着色した化合物をグラフトした後に、二官能基誘導体によつて交差結合させることもまた可能である。次いで着色樹脂はアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、エチルエーテルのような非溶剤またはヘキサンまたはヘプタンのような炭化水素中に沈澱させる。樹脂上の著しく過剰な活性部位が存在する着色した化合物の活性を考慮しそして着色物質を沈澱させることが可能なことを考慮すると、得られる着色化合物を精製することおよび、特に、樹脂上で縮合を受けないであろう着色剤または着色剤前駆体を除去することは一般に比較的簡単である。着色物質が沈澱させ得ない場合には得られた生成物を水に溶かした後に透析によつて精製することが可能である。アミンまたはフェノール基を含む着色した化合物を活性樹脂と反応させる場合は、反応は溶剤媒質または水の中で実施する。反応性樹脂を保有したい場合にはその樹脂を、分離する前に例えば塩酸によつて酸性化する。これに反して、もしも反応性樹脂の保有を希望しない場

子量を有し、または約100,000の分子量を持つフлексサン130の名のものも同様で共にナショナルスターチ社から販売される。この型の化合物は特にフランス特許第2,198,729号中に記載され、これは参考としてここに含める。さらに、リゲニンから誘導されるスルホン酸のアルカリ金属またはアルカリ土金属の塩で、さらに特にマラスパース (Marasperse) 0-21の名でアメリカンキヤン社で販売される製品およびアベベン (Avebene) 社によつて販売される010014 製品のようなカルシウムまたはナトリウムのリゲノサルフェートがある。

カルボン酸から誘導されるものの内言及しうるポリマー類は：

1. 酢酸ビニルとクロトン酸のコポリマーのようか二元重合体で、ナショナルスターチ社によつて26・13・14または28・13・10の組成により販売される樹脂がこれに類する；
2. フランス特許第1,222,944号中に記載されるようにして造るグラフトポリマー類で、出発物

特開昭53-139734(37)

合は、通常の反応性部位を除去するためにアミンまたはメルカプタンのような求核性化合物を添加する。

第三の製造法の反応は水の中、溶剤の中または水／溶剤混合物の中で行うことができる。これらの反応は50°と150°の間そして望ましくは80°と130°の間の温度において行われる。反応時間は1と約10時間の間である。

これらの着色ポリマーは1976年8月12日のフランス特許出願第76/24,618号中にさらに詳しく記され、これはここに参考として含める。

本発明に従つた組成物中に使用することができるアニオン系ポリマー類中、言及することができるものはスルホン酸またはカルボン酸から誘導されるポリマー類である。

スルホン酸から誘導されるもののうち挙げうるポリマー類は：フレクサン (Flexan) 500の名で販売されるナトリウム塩のようなポリスチレン-スルホン酸の塩でこれは約500,000の分

値として、ビニルエステルまたはアクリルまたはメタクリル酸エステルを独自またはクロトン、アクリルまたはポリアルキレン上にグラフト重合されたメタクリル酸のようなその他の共重合可能な化合物との共重合された混合物として使し、これらはポリアルキレンオキサイド、ポリアルキレングリコールまたはこれらの化合物の通した誘導体に重合させることができる；

ビニルエステルまたはアクリルまたはメタクリル酸エステルの独目のまたは重合してポリアルキレングリコールになりうるその他の化合物との混合物としてのグラフトポリマー類は遊離基活性剤の存在においてビニルエステルまたはアクリルまたはメタクリル酸エステルのモノマー中にポリアルキレングリコールを導入することにより相中中で重合を行つて得られる。

言及しうる適當なビニルエステルは：酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ブチル酸ビニルおよび安息香酸ビニルであり、言及することができるアクリルまたはメタクリル酸エステルは1ないし8

個の炭素原子を含む低分子量の脂肪族アルコール類によつて得られるエステルである。

言及することのできるポリアルキレングリコール類は、おおよそ、100ないし数百万そして望ましくは1,000と30,000の間の分子量を有するポリエチレングリコール類である。

ポリエチレングリコールにグラフトした酢酸ビニルのポリマー類およびポリエチレングリコールにグラフトした酢酸ビニルおよびクロトン酸のポリマー類は特別に言及してよい。

ポリアルキレングリコール類の誘導体へのビニルエステル類またはアクリルまたはメタクリル酸エステルのグラフトポリマー類、そこでは末端ヒドロキシル基はその両端においてメタノール、エタノール、または酢酸、プロピオン酸または酪酸のような単官能基または多官能基化合物によつてエーテル化またはエステル化されている；

ポリアルキレングリコール類の置換含有化合物へのビニルエステル類またはアクリルまたはアクリル酸エステルのグラフトポリマー類。

であるが、そしてこれらの中でも次のものを特に挙げることができる：クロトン酸、アリロキシ酢酸、ビニル酢酸、マレイン酸、アクリル酸およびメタクリル酸。

本発明に従つて使用することのできる交叉結合したグラフトコポリマー類は望ましくは次のものを含む：a)5ないし85重量部の少なくとも一つの非イオン系モノマー；b)3ないし80重量部の少なくとも一つのイオン系モノマー；c)2ないし50重量部、しかし望ましくは5ないし30重量部のポリエチレングリコール、およびd)0.01ないし8重量部の交叉結合剤、交叉結合剤の量はa)+b)+c)の全重量に関して表現される。

そのような交叉結合したグラフトコポリマー類は従つて一般に10,000と1,000,000の間そして望ましくは15,000と500,000の間の分子量を有すると定義される。

交叉結合したグラフトコポリマー類が遊離カルボン基官能基を含む場合には、これらの基はアンモニウム、モノエタノールアミン、ジエタノールア

ミン、a)非イオン型のモノマーの少なくとも一つ、b)イオン型のモノマーの少なくとも一つ、c)ポリエチレングリコールおよびd)望ましくは次の群から選んだ交叉結合剤：エチレングリコールジメタクリレート、フタル酸ジアルル、ジビニルベンゼン、テトラアリロキシエタン、1モルのシクロヘキサンにつき2ないし5のアリル基を有するポリアリルシクロヘキサン、の共重合から得られる交叉結合したグラフトコポリマー類。

使用するポリエチレングリコールは200と数百万の間そして望ましくは300と30,000の間の分子量を有する。

非イオン系モノマーは甚だ異なる型のものが可能であるが下記のものに特に挙げられる：酢酸ビニル、ステアリン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ステアリン酸アリル、ラウリン酸アリル、マレイン酸ジエチル、酢酸アリル、メタクリル酸メチル、セチルビニルエーテル、ステアリン酸ビニルエーテルおよび1-ヘキセン。

イオン系モノマーも甚だ異つた型のものが可能

である。トリエタノールアミン、イソプロピルアミン、イソプロパノールアニリン、モルホリン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールおよびこれに類するもののような有機または無機塩基の助力により、化学量論的中和量の50%と100%の間の割合によつて中和することができる。

この型のコポリマー類は2,330,956の番号で出版された独逸特許出願中に記載されており、これはここに参考として含める。

4. 下記の三つの群のそれぞれの少なくとも一つのモノマーの共重合によつて得られるコポリマー類：第一の群は不飽和アルコール類および短鎖飽和カルボン酸および短鎖飽和アルコールと不飽和酸のエステルを含み、これらの化合物の炭素鎖に対しては場合によつては-0-、-8-および-NH-のような異種原子または二つのヘテロ原子によつて中断され、そしてまた異種原子に関してβ-位に置換したヒドロキシル基を含むことが可能であ

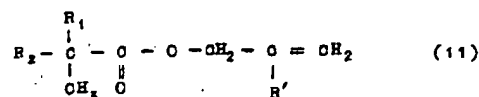
り、第二の群は不飽和の酸類を含みそこでは場合によつては-O-、-R-および-NR-のような異種原子または二個のヘテロ基によつて中断されることが可能であり、そして3-ブテン酸、4-ペンテン酸、10-ウンデカン酸、アリルマロン酸、クロトン酸、アリロキシ酢酸、クロトイルオキシ酢酸、メタリルオキシ酢酸、3-アリロキシ-プロピオン酸、アリルチオ酢酸、アリルアミノ酢酸およびビロキシ酢酸のようにヘテロ原子に関して $\beta$ -位置に置換したヒドロキシル基を含むことができ、そして第三の群は長鎖酸と不飽和酸とのエステル、第二群の不飽和酸と8ないし18個の炭素原子を含む飽和または不飽和の直鎖または分枝鎖のアルコールまたはラノリンアルコールとのエステル類、アルキルビニルエーテル、アルキルアリルエーテル、アルキルメチアリルエーテルまたはアルキルクロトイルエーテル、および特にフランス特許第1,580,545号中に記載される $\alpha$ -オレフィンを含み、これは参考としてここに含める。

特殊の実施態様においては本発明に従つたコポリマーはジエチレングリコールジアリルエーテル、テトラアリロキシエタン、トリメチロールプロパンのトリアリルエーテルおよびエチレングリコールのようなジオールのジアクリレートまたはジメタクリレートのような交叉結合剤の助けによつて交叉結合され、交叉結合剤の割合は0.1と1.2重量部の間である。

本発明に従つて製管能率が上記3項中に挙げた型の有機塩基の助けによつて塩に酸化されている上記したターポリマー類もまた使用が可能である。この型のターポリマー類は特にフランス特許出願第2,245,782号中に記載されており、これは参考としてここに含められる。

6. 次に記載する化合物の共重合から生じるコポリマー類を含むテトラ-およびペンタ-ポリマー類：a)クロトン酸またはアリロキシ酢酸の中から選ばれる不飽和酸；b)酢酸ビニルまたはプロピオン酸ビニル；c)上に定義した式(11)に相当する少なくとも一つの分枝したアリルまたはメタリルエス

5. 次のものの共重合から生じるターポリマー類：a)クロトン酸、b)酢酸ビニル、およびc)次式に相当するアリルまたはメタリルエステル：



(式中Rは水素原子または-OH<sub>2</sub>基を被わし；R<sub>1</sub>は1ないし6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和或は不飽和な基を被わし；R<sub>2</sub>は-OH<sub>2</sub>基または-OC(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>基を被わす、但しR<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>は7個よりも多い炭素を含んではならないことを条件とする)。

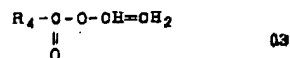
上に挙げたターポリマー類の単位は特に、6-15重そして望ましくは7-16重のクロトン酸、65-86重そして望ましくは71-83重の酢酸ビニルおよび8-20重そして望ましくは10-17重の式(11)のアリルまたはメタリルエステルの共重合から生じる。

本発明に従つたターポリマー類は、望ましくは15,000と30,000の間の分子量を有する。

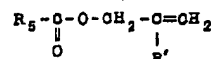
テル、およびd) (11) 次式のビニルエーテル：



(式中R<sub>3</sub>は1ないし12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基で、そして望ましくはメチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、オクチルまたはドデシルである)、(11)次式の酢酸ビニルエステル：



(式中R<sub>4</sub>は7ないし11個の炭素原子を有する直鎖のアルキル基であり、そして望ましくはオクチル、デシルまたはドデシルである)、および(11)次式の直鎖アリルまたはメタリルエステル：



(式中R'は水素原子または-CH<sub>3</sub>基でありそしてR<sub>5</sub>は1ないし11個の炭素原子を有する直鎖のアルキル基であり、そして望ましくはメチル、n-ブチル、ノニルまたはウンデシルである)。を含む群から選ばれるモノマー。

上に挙げたコポリマー類は、特に、2-15% として望ましくは4-12%の不飽和酸、55-89.5%として望ましくは65-85%のビニルエステル、8-20%として望ましくは10-17%の少なくとも一つの式(II)のアリルまたはメタリルエステル、および0.5-10%として望ましくは1-6%の次のものを含む群から選ばれるモノマー：式(II)のビニルエーテル、式(III)のビニルエステルおよび式(IV)のアリルまたはメタリルエステルの共重合から生じる。

特殊の実施態様において、これらのコポリマーは上に挙げた交叉結台剤の助力によつて0.1と1.2重量%の割合を用いて交叉結台される。

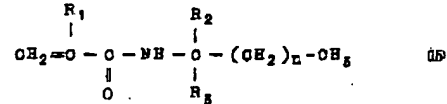
上に述べたコポリマーの酸官能基が5項中に記載したような有機塩基の助けによつて塩に変化したのを使うこともまた可能である。

この型のポリマー類は特にフランス特許出願第2,265,781号中に記されており、それは参考としてここに含められる。

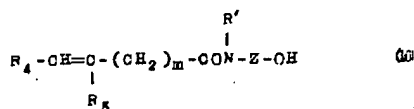
7. 次のコポリマー類の中から選ばれるタ、テ

トラ-およびペンタ-ポリマー類およびより高次のポリマー類：

**A型** これは(II)少なくとも一つの水不溶性の次式のモノマー：

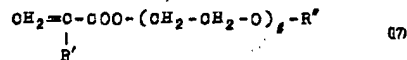


〔式中 $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ は水素原子またはメチル基を表わし、 $n$ は0または1ないし10(1および10を含む)の整数である)、そして望ましくはN-(第三ブチル)-アクリルアミド、N-オクチル-アクリルアミド、N-デシル-アクリルアミド、N-ドデシル-アクリルアミド、N-[1-(1,1-ジメチル)-プロピル]-アクリルアミド、N-[1-(1,1-ジメチル)-アクリルアミド、N-[1-(1,1-ジメチル)-ペンチル]-アクリルアミド、ならびにそれらに対応するメタクリルアミド、および(II)少なくとも一つの次式の水溶性モノマー：



〔式中 $R'$ は水素原子またはメチル基を表わし、 $Z$ は1ないし6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキレン基を表わし、これは一つまたは二つのヒドロキシメチル基によつて置換されておりまたはみならず、そして $m$ は0または1であり、そして $R_4$ はHまたは $-OOR_6$ (但し $R_6$ はOHまたは $-NH-R_7$ であり、そして $R_7$ はHまたは $-Z-OH$ を意味する)を意味し、そして $m=0$ の場合に $R_5$ はHまたは $-OH_3$ を意味し、そして $m=1$ の場合には $R_4$ はHを意味し $R_5$ は $OO-R_6$ を意味する)、および特にモノ、ビスまたはトリ-ヒドロキシ-アルキル-アクリルアミドまたは-メタクリルアミド(その中でアルキルはメチル、エチル、プロピル、ブチル、1,1-ジメチル-ブチルまたは-プロピルのような1ないし6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の基を意味する)；およびN-モノ-またはジ-ヒドロキシアルキル-アミド、

N-モノ-またはジ-ヒドロキシアルキル-イタコン酸およびそれらに対応するアミド、その際アルキルは望ましくはメチルを意味する、および(II)アクリル酸、メタクリル酸、無水マレイン酸、N-ビニルピロリドンおよび式：



〔式中 $R'$ は水素原子またはメチル基を表わし、 $4$ は3または4であり、そして $R'$ はメチルまたはエチル基である)のアクリレートおよびメタクリレートをを含む群から選ばれるさらにもう一つのモノマー。

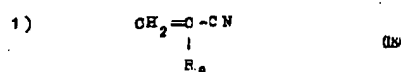
共重合の結果生じ、それらの化合物中0-メチル-または-エチル-ポリエチレングリコールのアクリレートまたはメタクリレートを準備することが可能である。

それ以上の実施態様に従つて、本発明に従つたコポリマーはテトラポリマー類、ペンタポリマー類またはより高次のポリマー類でこれは一つ以上の式(II)のモノマーおよび/または一つ以上の式(III)

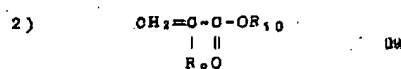


のモノマーおよび/または一つ以上の上記の第三群(0)からのモノマーの共重合から生じる。

本発明のもう一つの変形に従えば、コポリマーは式(0)のモノマー、式(06)のモノマー、(0)群のモノマーおよび次のものを含む群から選ばれる少なくともさらにもう一つのモノマー：スチレンおよび次の式(07)ないし(09)に相当するモノマー：

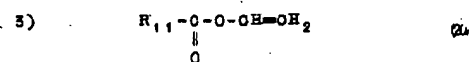


(式中  $\text{R}_8$  は水素原子またはメチル基を被わす)、そして置換しくはアクリロニトリルおよびメタクリロニトリルである。



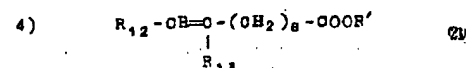
(式中  $\text{R}_9$  は水素原子またはメチル基を被わすそして  $\text{R}_{10}$  は1ないし16個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基または  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$  または  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$  基を被わす)、そして置換しくはメチルアクリレートおよび

ビメタクリレート、エチルアクリレートおよびメタクリレート、プロピルアクリレートおよびメタクリレート、イソプロピルアクリレートおよびメタクリレート、ブチルアクリレートおよびメタクリレート、第三ブチルアクリレートおよびメタクリレート、ヘキシルアクリレートおよびメタクリレート、オクチルアクリレートおよびメタクリレート、ドデシルアクリレートおよびメタクリレート、オクタデシルアクリレートおよびメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレートおよびメタクリレート、および  $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチル-2-アミノ-エチルアクリレートおよびメタクリレートである。

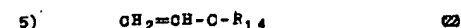


(式中  $\text{R}_{11}$  は1ないし16個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基またはフェニル基を被わす)、そして置換しくは酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、ラウリン酸ビニル、ステアリン酸ビニル、ヒパリン酸ビニル、ネオヘ

プタン酸ビニル、ネオオクタン酸ビニル、ネオデカン酸ビニル、2, 2, 4, 4-テトラメチル-パレリン酸ビニル、2-イソプロピル-2, 3-ジメチル-酪酸ビニルおよび安息香酸ビニルである。



(式中  $\text{R}'$  は1ないし3個の炭素原子を有するアルキル基でありそして  $\text{R}$  は0または1である)、そして置換しくはマレイン酸ジメチルまたはマレイン酸ジエチル、イタコン酸ジメチルまたはイタコン酸ジエチルである。および

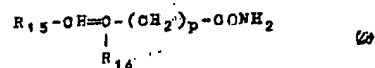


(式中  $\text{R}_{14}$  は1ないし17個の炭素原子を有する直鎖の直鎖または分枝のアルキル基を被わす)、そして置換しくはメチルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル、イソプロピルビニルエーテル、オクチルビニルエーテル、ドデシルビニルエーテルおよびオクタデシルビニルエーテルである。

三番目の置換しい実施形態に従えば、これらの

コポリマー類はまたテトラポリマー、ペンタポリマーまたは高次のコポリマー類が可能であつて、それらは一つ以上の式(07)および(08)のモノマーおよび一つ以上の(0)群のモノマーのスチレンまたは上記の式(08)ないし(09)のモノマーのようなもう一つのモノマーの存在における共重合の産物生じる。

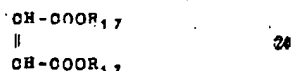
**B型：** この型のポリマー類は a) 少なくとも一つの式(07)のモノマー、 b) 少なくとも一つの式(08)のモノマー；



(式中  $p$  は0または1でありそして  $p$  が0の場合には  $\text{R}_{15}$  は  $\text{H}$  または  $\text{COOH}$  を意味しそして  $\text{R}_{16}$  は  $\text{H}$  または  $\text{OH}$  を意味し、そして  $p=1$  の場合には  $\text{R}_{15}$  は  $\text{H}$  を意味しそして  $\text{R}_{16}$  は  $\text{COOH}$  を意味する)、そして式(07)のモノマー中置換しくは挙げうるのは、特に、アクリルアミド、メタクリルアミド、マレイン酸、イタコン酸である。および(0)群の水マレイン酸および式(07)および(08)のモノマー類を含む群から選ばれる少なくとも一つのモノマーの共重合か

ら生じる。

さらに別の実施例に従えばBのポリマー類は  
⑧のモノマー、⑨のモノマー、⑩のモノマーか  
よびスチレン、N-ビニルピロリドンおよび式⑧、  
⑨、⑩および⑪、上に記載した、および⑫：



(式中R<sub>17</sub> は1ないし8個の炭素原子を有するアルキル基を意味す)、のモノマーの中から選択したモノマーの共重合から生じる。

これらのポリマー類は適宜しくは1,000と500,000の間の分子量、そしてより特に、2,000と200,000の間の分子量を有する。

特殊な実施例においては、これらのポリマー類は第3項中に記載した型の交叉結合剤によって反応する全モノマーの重量に対して0.01と2重量部の割合によって交叉結合される。

上記のように遊離のカルボン基は第3項に述べたようにして少なくとも一つの有機塩基によって中和される。

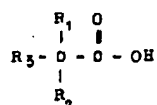
して0.2と10重量部の間に変化する。

この型のポリマーはルクセンブルグ特許出願番号第75,370号および第75,371号中に記されそれらはここに参考として与えられる。

8. アクリル酸およびメタクリル酸またはクロトン酸およびそれらのポリマーと、エチレン、ビニルベンゼン、酢酸ビニル、ビニルメチルエーテルおよびアクリルアミドおよびそれらの水溶性塩類のようなモノエチレン系不飽和モノマーとの非交叉結合の水溶性モノマー類。

9. 酢酸ビニル、クロトン酸およびα-位置で分枝しておりそしてカルボン酸基中に少なくとも5個の炭素原子を有する飽和脂肪族モノカルボン酸のビニルエステルのターポリマー。

これらの分枝したエステルは特に次式の酸から調製される：



(式中R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> はアルキル基を意味しそし

特開第53-139734(42)

中和は一般に10と150部の間のモル割合にかいて行う。

これらのポリマー類はアルコール類、エステル類、ケトン類または炭化水素のような有機溶剤中の溶液中の共重合によつて造られる。

これらの溶剤中列挙しうるのは、特に：メタノール、イソプロパノール、エタノール、酢酸エチル、エチルメチルケトン、ベンゼンおよびこれに類するものである。

共重合はまた水のような無作用溶剤中で懸濁またはエマルジョン状で行うことができる。

共重合はまたバルクでも行われる。

これらの重合は過酸化ベンゾイル、過酸化ラウロイル、アゾ-ビス-イソブチロニトリル、過酸化水素および(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>、FeO<sub>4</sub><sub>2</sub> および同様のもののような種々のレッドックス カプルのような遊離基を与える重合触媒の存在の下で行うことができる。

触媒濃度は、反応するモノマーに關しておよび機量と適んでいるポリマーの分子量の関数と

てR<sub>3</sub> はHまたはアルキル、アルカール、アラルキルまたはアリール基を意味する)。

この型のポリマー類はフランス特許第1,564,110号中に記されており、これは参考としてここに与えられる。

これらのポリマー中28-29-30の記号で販売されるナショナル スターチ社のポリマーを挙げることができる。

10. フランス特許第2,062,801号中に記される型のテトラポリマー類で、これは約70ないし80部のN-ヒ-アチルアクリルアミドまたはN-イソプロピルアクリルアミド、約5ないし15部のアクリルアミドまたはメタクリルアミド、約5ないし15部のN-ビニルピロリドンおよび約1ないし10部のアクリル酸またはメタクリル酸を含み、または組成物の全重量に關する重量による。特に望ましいポリマーはクオードラマー5の名でアメリカンシアナミド社によつて販売されそしてN-ヒ-アチルアクリルアミド/アクリルアミド/アクリル酸およびN-ビニルピロリドンを含む。

11. カルボポール (CARBOPOL) 954, 954P, 940, 941, 960 および 961 の名でグッドリッチ ケミカルズ社から販売されるような多官能価薬品の助力によつて交差結合したアクリル酸のホモポリマー。

12. アクリル酸またはメタクリル酸のコポリマーで、場合によつては上に記した型のホモポリマーと混合され、アライドコロイド社によつてベルソコル (VERBICOL) E または K の名で売られる製品、チバーガイザー社から提供されるウルトラホールド (ULTRAHOLD) 8 およびヘーキユリーズ社によつてレーテン (RETTEN) 421, 425 または 425 の名で販売されるアクリル酸のナトリウム塩とアクリルアミドのコポリマー等がこれに当る。

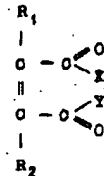
13. エチレン-α, β-ジカルボン酸単位を含むポリマー。これは場合によつてはモノエステル化される。そのようなコポリマーは共重合をさせることができ、そして  $>C=OH_2$  基を有する化合物を式：

なそのような酸の無水物、ならびにエステル類または酸塩化物のようなさらにそれらの誘導体である。

含有させることができ、そして  $>C=OH_2$  基を含む化合物の例はビニルエステル類、ビニルエーテル類、ハロゲン化ビニル類、ステレン、アクリル酸およびそのエステルおよびエーテルおよび極度酸のエステルおよび同様のもののようなフェニルビニル誘導体である。

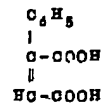
これらのポリマー類は米国特許第 2,047,398 中に記されており、それは参考として含める。

これらのコポリマー類は場合によつてはエステル化される。特に価値のある化合物は米国特許第 2,723,248 および米国特許第 2,102,115 中に引用されており、それらは参考としてここに含めるが、そして次の構造単位を含む：

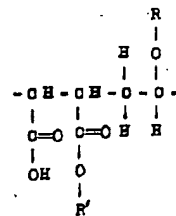


(式中  $R_1$  および  $R_2$  は互に独立して水素、ハロゲン、スルホン酸基、アルキル、アリールまたはアラルキルを意味し、そして  $X$  および  $Y$  は  $OH$ 、 $O$ -アルキル、 $O$ -アリールまたはハロゲンを意味し、または  $X$  および  $Y$  は共に  $O$  を表わす) の化合物と共に重合させて生じる。

使用することのできるこの型の化合物は、例えば、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、シトラコン酸または次式のフェニルマレイン酸：



およびベンジルマレイン酸、ジベンジルマレイン酸およびエチルマレイン酸のようなエチレン-α, β-ジカルボン酸、または無水マレイン酸のよう



[式中  $R$  は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルのような1ないし4個の炭素原子を有するアルキル基を被わし；そして  $R'$  は、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチルおよび同様のもののような1ないし8個の炭素原子を有するアルキル基を被わす。]

本発明に従つて使うことのできるそれ以上のポリマーは無水マレイン酸と2ないし4個の炭素原子を有するオレフィンとのコポリマー類で、これらは1ないし4個の炭素原子を有するアルコールによつて部分的にエステル化(50-70%)することができる。これは英国特許第 839,805 中

に記されていてことに参考として含める。

a) 無水マレイン酸、無水シトラコン酸または無水イタコン酸のような不飽和の酸無水物、およびb)アクリルまたはメタリルアセテート、プロピオネート、ブチレート、ヘキサノエート、オクタノエート、ドデカノエート、オクタデカノエート、ビバレート、ネオヘプタノエート、ネオオクタノエート、2-エチルヘキサノエート、2,2,4,4-テトラメチル-バレレートおよび2-イソプロピル-2,3-ジメチル-ブチレートのようなアクリルまたはメタリルエステル、の共重合から得られるコポリマー類。無水物基はメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよびブタノールのような脂肪族アルコールの助力によつてモノエステル化されるかまたはプロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、ジブチルアミン、ヘキシルアミン、ドデシルアミン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンおよびN-メチルピペラジンのような脂肪族、環式または複素環式アミンの助力によつてアミド化される。さらに上

のようなビニルエーテル；メチルアクリレートおよびメタクリレート、エチルアクリレートおよびメタクリレート、プロピルアクリレートおよびメタクリレート、イソプロピルアクリレートおよびメタクリレート、ブチルアクリレートおよびメタクリレート、三ブチルアクリレートおよびメタクリレート、ヘキシルアクリレートおよびメタクリレート、オクチルアクリレートおよびメタクリレート、デシルアクリレートおよびメタクリレート、ドデシルアクリレートおよびメタクリレート、オクタデシルアクリレートおよびメタクリレートおよびM、M'-ジメチルアミノ-2-エチルアクリレートおよびメタクリレートのようなアクリルまたはメタクリル酸のエステル類；2,3-ジヒドロキシ-プロピル-およびω-メチル-または-エチル-ポリエチレングリコール、および場合によつてはターポリマーに対してはアクリル酸またはメタクリル酸またはM-ビニルピロリドンと共重合させることができる。この種のポリマー類はフランス特許出願第76/13,929号および

特開昭53-139734(44)

記a)項およびb)項のモノマー類とM'-セ-ブチル-アクリルアミド、M'-オクチル-アクリルアミド、M'-ドデシル-アクリルアミド、M'-ドデシル-アクリルアミド、M'-(1-(1,1-ジメチル)-プロピル)-アクリルアミド、M'-(1-(1,1-ジメチル)-ブチル)-アクリルアミド、M'-(1-(1,1-ジメチル)-ペンチル)-アクリルアミドおよびまたそれらに対応するメタクリルアミド類、のようなアクリルアミドまたはメタクリルアミドとの共重合の結果生じるターポリマー類、無水物基は上記のようにしてエステル化またはアミド化される。コポリマーはまた場合によつては、1-プロペン、1-ブテン、1-ヘキセン、1-ドデセン、1-ヘキサデセンおよび1-オクタデセンのようなα-オレフィン；メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、プロピルビニルエーテル、イソプロピルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル、ヘキシルビニルエーテル、ドデシルビニルエーテル、ヘキサデシルビニルエーテルおよびオクタデシルビニルエーテル

第76/20,917号中に記されており、それらは参考としてここに含める。

さらに列挙しうるポリマー類はマレイン酸およびイタコン酸または上に挙げた酸無水物から誘導されるものおよびそれらとエチレン、ビニルベンゼン、ビニルアセテート、ビニルメチルエーテルまたはアクリルアミド、これらは場合によつては加水分解される、のようなモノエチレン系不飽和モノマーとのコポリマーである。

これらのポリマー類のうち、特により望ましいのはガントレッツ(Gantres)AN 119、139および169、これらは無水マレイン酸とメチルビニルエーテル(1:1)のコポリマーである、およびガントレッツBB 225、335、425および435、これらは、それぞれ、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)のモノエチルエステル、モノイソプロピルエステルおよびモノブチルエステルである、の名称でゼネラルアニリン社によつて販売される製品、およびモンサント社によつて販売されるBMA 1325でこれはローブチ

ル-(ポリ)エチレンマレートである。

本発明に従つて使用することのできるそれ以上のアニオン系ポリマー類は：

14. カルボキシレート基を含むポリアクリルアミド、アメリカンシアナミド社からシアナマー (Oyanamer) A 570 の名で販売される製品がある。
15. アクリル酸およびメタクリル酸のコポリマーでそれらのアルカリ金属塩の形のもので、それらのナトリウム塩およびビニルアルコールで、ヘンケル社からハイダゲン (Hydagen) P の名で販売される製品がある。
16. フランス特許第 1,472,926 号中に記されるような酢酸ビニル/クロトン酸とアクリルまたはメタクリル酸エステルまたはアルキルビニルエーテルとのコポリマー。
17. フランス特許第 1,517,743 号中に記されるような酢酸ビニル/クロトン酸および長炭素類ビニル、アリルおよびメタリルエステルの中から選ばれる少なくとも一つの別のモノマーとのコポ

リマー。

18. フランス特許第 2,042,522 中に記されるような 40 をいし 90 名のビニルピロリドン、40 をいし 50 名のビニルエステルのモノマーおよび 20 をいし 30 名の不飽和カルボン酸で構成されるコポリマー。

19. フランス特許第 1,498,464 号および第 1,517,862 号中に特に記されるような無水マレイン酸をベースとする着色したポリマー。

カルボン酸から誘導されるアニオン系ポリマー中選ましいものは、一方においては、クロトン酸からの誘導体であつて、特に、少なくとも酢酸ビニル以外の一つのモノマーを含むポリマーおよび場合によつては交叉結合したグラフトポリマーであり、他方においては、アクリルまたはメタクリル酸の誘導体である。

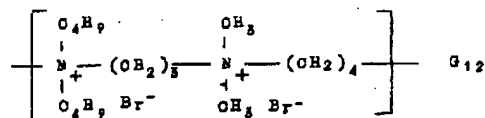
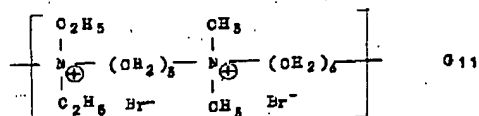
それ以上に別のカテゴリーのアニオン系ポリマーは特に有利な結果を与えそして 13 項中に定義したポリマー類を含む。

本発明の一つの変形に従えば、ある場合にはカ

チオン系ポリマーとまず錯体を造つてアニオン系ポリマーを毛髪に固定することが可能である。従つて、固定の瞬間に形成される錯体または予め造つてありそしてそれは、ある場合には、この形で売られている錯体を使うことが可能である。

例として言及することのできる錯体はポリセルと呼ばれそしてカチオン系ポリマーの一つを上記に定義したアニオン系ポリマーの何れか一つによつて錯化することによつて得られるものである。選ましい錯体は 2 項中に定義したコポリマー類または 5 項の第四ポリマー類のような強いカチオン系ポリマーと上記に定義したアニオン系ポリマーとを化学的割合で錯化して生じるものである。

特に選ましい錯体は  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $G_5$ 、 $G_6$ 、 $G_7$ 、 $G_8$ 、 $G_9$ 、または  $G_{10}$  構造単位は次の構造単位：



を含むカチオン系ポリマー類と、上に定義したフレクサンの名で販売される製品のようなポリスチレンスルホン酸の塩、2 項中に定義したクロトン酸/酢酸ビニルおよびポリエチレングリコールのターポリマーのようなクロトン酸から誘導されるポリマー、28-29-30 と称されるポリマーのような 8 項中に定義される酢酸ビニル、クロトン酸およびビニルエステルのターポリマー、およびカルボキシメチル-セルローズのナトリウム塩のようなアニオン系ポリマー類とを錯化させて得られるものである。

本発明に従つて使用することのできるさらに別のポリセル錯体はフランス特許第 2,251,843 号および第 2,198,976 号中に記されている。

予め造る錯体はさらに後文に挙げる界面活性剤の効力によつてその溶液を造ることによつて本

発明の目的に使用する。

本発明のそれ以上の目的はカチオン系ポリマーとアニオン系ポリマーを非イオン系または両性ポリマーと組合わせることである。

両性ポリマー中さらに特に首及できるのはカチオン系ポリマーの記述の8項および9項中に記載した交叉結合したポリアミノ-アミドのアルキル化から得られるポリマーであり、そしてアルキル化剤はアクリル酸、クロロ酢酸またはプロパンサルトンまたはブタンサルトンのようなアルカンサルトンが可能である。列挙しうる例はポリマー- $\text{EII}$ をナトリウムクロルアセテートでアルキル化して得られるポリマー- $\text{EII}$ およびポリマー- $\text{E}$ をプロパンサルトンでアルキル化して得られるポリマー- $\text{EII}$ である。

本発明に従った組成物は少なくとも一つのカチオン系ポリマーと少なくとも一つのアニオン系ポリマーの混合物を水性媒質中で用いるためにこの分野で慣用的に使用される方法に従って造られる。

水性媒質のようか中に容易には懸けないポリマ

ーの中和は特に、本発明に従った組合わせを得るための混合の前に行われる。

上述したように、ある場合には、本発明に従った組合せが沈澱を生じるときは、さらに溶解剤を、望ましくは界面活性剤および化粧品として受容できる溶媒の中から選んでさらに加えることが必要であろう。

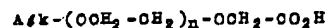
従つて、この適用は、また本発明の一つの変形に従つて、上に定義したような少なくとも一つのカチオン系ポリマー、少なくとも一つのアニオン系ポリマーおよび少なくとも一つの溶解剤を含むことを本質的に特徴とする化粧用組成物に関するものである。

本発明に従つて使用する溶解剤は独立してまたは混合物として使用するアニオン系、カチオン系、非イオン系または両性界面活性が可能である。

アニオン系界面活性剤中、特に名を挙げることのできるものは下記の化合物ならびにそれらの混合物である：下記の化合物のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、アミン塩または

アミノアルコール塩である：硫酸アルキル、アルキル基が12ないし18個の炭素原子を含む直鎖であるアルキルエーテル-サルフェート、12ないし18個の炭素原子を有する直鎖であるアルキルアミドサルフェートおよびエーテル-サルフェート、アルキルポリエーテル-サルフェートおよびモノグリセリドサルフェート、その中のアルキル基が12ないし18個の炭素原子を含む直鎖であるアルキルスルホネート、アルカリール-スルホネート、および12ないし18個の炭素原子を有する直鎖を含む $\alpha$ -オレフィン-スルホネート、ジエーテル-アルカンスルホネート、モノ-またはジ-アルキルスルホスクシネート、アルキルエーテルスルホスクシネート、アルキル基が望ましくは12ないし18個の炭素原子を有する直鎖から成るアルキルアミド-スルホスクシネート、アルキル基が12ないし18個の炭素原子を含む直鎖を有するアルキルスルホスクシナメート、アルキル基が12ないし18個の炭素原子を有する直鎖を含むアルキルスルホアセテート、アルキルポリグ

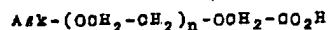
リセロールカルボキシレート、アルキルホスフェート、およびアルキル基が12ないし18個の炭素原子の鎖を有するアルキルエーテル-ホスフェート、アルキルサルコシネート、アルキルポリペプチレート、アルキルアミド-ポリペプチレート、アルキルイソチオネート、アルキル基が12ないし18個の炭素原子の鎖を有するアルキルタウレート、およびオレイン酸、リシノール酸、パルミチン酸、ステアリン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、アラキシン酸、ペヘン酸およびイソステアリン酸のような脂肪酸、ラウロイル-ケラチン酸、コブラ脂肪酸または水添したコブラ脂肪酸および次式に相当するポリグリコールエーテルのカルボン酸：



(式中置換基Afkは12ないし18個の炭素原子を有する直鎖に相当しそしてnは5と15の間の整数である)、これらの化合物は遊離酸の形または上述したそれらの塩である。

さらに特に望ましい界面活性剤はナトリウムラ

ウリル-サルファート、アンモニウムラウリル-サルファート、ナトリウムセチルステアリル-サルファート、トリエタノールアミンセチルステアリル-サルファート、モノエタノールアミンラウリル-サルファート、トリエタノールアミンラウリル-サルファート、ラウリルアルコールのオキシエチレン化によつて得られるエーテル(例えば2.2モルの酸化エチレンを含む)の半-エステルサルファートのナトリウム塩およびラウリルアルコールのオキシエチレン化によつて得られるエーテル(例えば2.4モルの酸化エチレンを含む)のサルファート半-エステルのモノエタノールアミン塩、トリデシル-ヘプタオキシエチレンカルボン酸またはそのナトリウム塩、および次式の化合物:

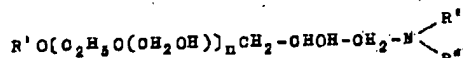


(式中AsXはラウリンおよびミリスチン酸の基の混合物を表わし、nは10である)、ラウロイル-ケラチン酸のトリエタノールアミン塩、ナトリウムラウリル-モノエタノールアミン-スルホサクシネート、硫酸化したコブラ脂肪酸のヒド

ロキシエチルアミド、ナトリウムラウロイルサルコシネート、オキシエチレン化したラウリルアルコールのナトリウムヘミスルホサクシネート、オレフィン-スルホネートのナトリウム塩、コブラ酸と動物蛋白の加水分解生成物との縮合生成物のトリエタノールアミン塩、10モルのカルボキシメチル化酸化エチレンでオキシエチレン化した $O_{12}-O_{14}$ アルコール、および $\alpha$ -アルカンスルホネート。

独立してまたは混合物として使用することができるカチオン系界面活性剤の中でも特に言及できるものはアルキルアミンのアセテートのような脂肪酸アミン塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロライドまたはプロマイド、アルキルトリメチルアンモニウムクロライドまたはプロマイド、アルキルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライドまたはプロマイド、ジメチルジステアリルアンモニウムクロライドまたはプロマイド、ジメチルジラウリルアンモニウムクロライドまたはプロマイド、アセチルジメチルデシルア

ンモニウムクロライドおよびアルキルアミドエチルトリメチルアンモニウムメトサルファートのような第四アンモニウム塩、4モルの酸化エチレンを含む $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノ-(または $N$ 、 $N$ -ジエチルアミノ)-ポリオキシエチルカルボキシレート、1-(2-ヒドロキシエチル)-カルバモイル-メチルピリジニウムクロライドおよび $N$ -[ラウリル-コルアミノ-ホルミルメチル]-ピリジニウムクロライドのようなアルキルピリジニウム塩、アルキルイミダザリンのようなイミダザリン誘導体および次式:



(式中 $R^1$ は飽和または不飽和の直鎖または分枝鎖のアルキル基または $n$ ないし22個の炭素原子を含む直鎖または分枝のアルキル鎖を有するアルカリール基を意味し、 $R^2$ および $R^3$ は分離された低級ヒドロキシアルキル基または一緒に結合して環状炭素環式構造を形成するアルキレン基を意味し、 $n$ は0.5と1.0の間の数である)。に相当

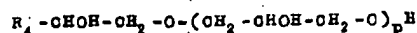
するカチオン系化合物である。

上記の式に相当する望ましい化合物中言及しうるのは

- $R^1=O_{12}H_{25}$ 、 $n=1$  として  $R^2=R^3=2$ -ヒドロキシエチルまたは
- $R^1=O_{12}H_{25}$ 、 $n=1$  として  $R^2=R^3=2$ -ヒドロキシプロピルである。

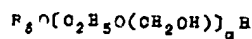
これらの化合物中のアルキル基は望ましくは1と22の間の炭素原子を有する。酸化アルキルジメチルアミンおよび酸化アルキルアミノエチル-ジメチルアミンのような酸化アミンのようなカチオン系性質の化合物も言及できる。

上に挙げたアニオン系界面活性剤と共に場合によつては混合物中に使用することができる非イオン系界面活性剤の中言及しうるのはモノアルコール、 $\alpha$ -ジオール、アルキルフェノール、アミンまたはジグリコールアミドと、式:

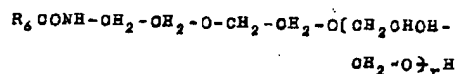


(式中 $R_4$ は望ましくは7と21個の炭素原子

を有する脂肪族、脂環式またはアラルファテツク  
基、およびそれらの混合物を要わし、脂肪族基に  
ついてはエーテル、チオエーテルまたはヒドロキ  
シメチレン基を含むことが可能であり、そしてp  
は1と10（1および10を含む）の間である）  
に相当する化合物；（そのような化合物はフラン  
ス特許第2,091,516号中に記されている）；  
次式に相当する化合物：

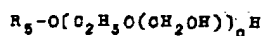


（式中R<sub>5</sub> はアルキル、アルケニルまたはアルカ  
リール基を要わしそしてqは1と10の間（1お  
よび10を含む）の統計的価を有する）；および  
次式に相当する化合物：

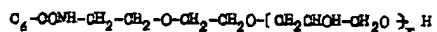


（式中R<sub>6</sub> は直鎖または分枝の、飽和または不飽  
和の脂肪族基、またはそのような基の混合物を要  
わし、これは場合によつては一つまたは一つ以上

（式中R<sub>4</sub>は9と12の間の炭素原子を有するアル  
キル基の混合物を要わしそしてpは3.5の統計的  
価を有する）；



（式中RはC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>を要わしそしてqは4ないし5  
の統計的価を有する）；および



（式中R<sub>6</sub>はラウリン酸、ミリスチン酸、オレイン  
酸およびコブラ脂肪酸から誘導した基の混合物を  
要わしそしてrは3ないし4の統計的価を有する）。

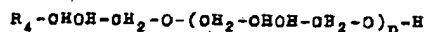
望ましいオキシエチレン化またはポリグリセ  
ロール化脂肪アルコールは10モルの酸化エチレン  
を含むポリオキシエチレン化オレイルアルコール、  
12モルの酸化エチレンを含むオキシエチレン化  
ラウリルアルコール、6ないし10モルの酸化エ  
チレンを含むオキシエチレン化セチルアルコール、  
3ないし10モルの酸化エチレンを含むオキシエ  
チレン化セチル-ステアリルアルコール、2-10  
-15または20モルの酸化エチレンを含むオキシ

特開昭53-139734 (48)

の水酸基を含み、8ないし30個の炭素原子を有  
しそして天然または合成起源であり、そしてrは  
1ないし5の整数または小数を要わしそして平均  
縮合度を要わす）の縮合生成物である。

この種類に入るさらに別の化合物はアルコール  
類、アルキルフェノール類および直鎖または分枝  
鎖の脂肪族を有しそして8ないし18個の炭素原  
子を含みそして最もしばしば2ないし30モルの  
酸化エチレンを含むポリオキシエチレン化または  
ポリグリセロール化の脂肪族である。酸化エチレ  
ンと酸化プロピレンのコポリマー、酸化エチレン  
および酸化プロピレンと脂肪アルコール、ポリオ  
キシエチレン化脂肪族アミド、ポリエトキシ化  
脂肪アミン、エタノールアミド、グリコールの脂  
肪族エステル、ソルビトールの脂肪族エステルお  
よびシクロロースの脂肪族エステルとの縮合生成  
物もまた挙げることが可能である。

これらの非イオン系界面活性剤中、より特別に  
望ましいものは次式に相当する：



エチレン化ステアリルアルコール、9モルの酸化  
エチレンを含むオキシエチレン化ノニルフェノ  
ール、5.5モルの酸化エチレンを含むオキシエチ  
レン化オクタールフェノール、4モルのグリセロ  
ールを含むポリグリセロール化オレイルアルコール、  
および3ないし12モルの酸化エチレンを含むポ  
リオキシエチレン化C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>合成脂肪アルコール  
類、50モルの酸化エチレンを含むポリオキシエ  
チレンのステアレート、20モルの酸化エチレン  
を含むポリオキシエチレン化ソルビタンのモノラ  
ウレート、および酸化エチレンとプロピレングリ  
コールの重縮合生成物である。

使用することができる両性界面活性剤の中でも  
特に言及が可能なものはアルキルアミノモノ-お  
よびジ-プロピオネート、N-アルキルベタイン、  
N-アルキルスルホベタインおよびN-アルキル  
アミドベタインのようなベタイン類、アルキルイ  
ミダザリンのようなシクロイミジニウム化合物、  
およびN,N'-ジアルキルアミノアルキル-N-  
2-アルキル（脂肪族の）アスパラギンのような



アスパラギンの誘導体。これらの界面活性剤中のアルキル基は適宜しくは1と22個の間の炭素原子を有する基を要する。

本発明の目的に対して使用できるそれ以外の溶解剤は、モノアルコール、ポリアルコール、グリコールエテル、グリコールエステル、脂肪酸のエステル、および塩メチレンのような化粧品として受容しうる溶解剤であり、これらは単立してまたは混合物として使われる。

モノアルコール中名を挙げうるものはエタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-ブタノールおよび三ブタノールのような1および4個の間の炭素原子を有する低級アルコール；n-アミルアルコール；イソアミルアルコールおよびヘキサデシルアルコール；1-オクタール；1-オクタドール；1-オクタドール；2-ドデシル-セチルアルコール；オレイルアルコール；ベンジルアルコール、シクロヘキサノール、メチルシクロヘキサノール、フルフリルアルコールおよびフェニルエ

テルアルコールである。

ポリアルコール中名を挙げうるのはエチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ブチレングリコールおよびヘキサレングリコールのようなアルキレングリコール；レシノレイルアルコールおよびグリセロールである。

グリコールエーテル中より特別に列挙しいのは例えばエチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテルおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルのようなモノ-、ジ-およびトリ-エチレングリコールモノアルキルエーテル；プロピレングリコールモノエチルエーテルのようなモノ-、ジ-およびトリ-プロピレングリコールモノアルキルエーテル；ブチレングリコールモノアルキルエーテルおよびポリエチレングリコールモノアルキルエーテルである。

エステル中本発明の目的に対してより特別に使用することができるものは：エチレングリコールモノメチルエーテルのアセテート、エチレングリコールモノエチルエーテルのアセテートおよびイソプロピルミリステートまたはイソプロピルパルミテートのような脂肪酸と低級アルコールとのエステルである。

上に列挙した界面活性剤は水性媒質中におけるカチオン系ポリマーとアニオン系ポリマーの相互作用によつて生じる沈澱の形成を防げる溶解剤として使用しうるだけでなく、また同時に、または別個にそれらの凝泡、凝結化、洗浄、分散または乳化性質の上述の効果を利用することができることは自明である。

カチオン系ポリマーは、独自でまたはこの型の他のポリマーと組合わせて、組成物の全重量に対して0.01ないし10重量%そして適宜しくは0.05ないし5重量%の量で存在する。

アニオン系ポリマーは、独自でまたはこの型の他のポリマーと組合わせて、組成物の全重量に対

し0.01ないし10重量%そして適宜しくは0.02ないし5重量%の量で存在する。

カチオン系ポリマー対アニオン系ポリマーの重量比は一般に0.1と60の間、好都合なのは0.4と約50の間そして適宜しくは0.4と20の間である。

組成物が界面活性剤または化粧品として受容できる溶解剤の中から選ばれた溶解剤を含む場合は、この薬剤は、上述の型の単独または一つまたはそれ以上の薬剤の混合物でもよいが、組成物の全重量に対して0.1ないし70%そして適宜しくは0.5ないし50%の量で存在する。

溶解剤対カチオン系およびアニオン系ポリマーの比率は適宜しくは0.5と約200の間そして特に0.5と約50の間に変化する。

本発明に従つた組成物は毛髪または皮膚を処理するためのものとして使用することができまたは化粧品用処方物中に含める「薬剤または支持体」として役立てることができその処方物はまた選した割合の活性製品を含んでおりそして皮膚、毛髪お

よび爪を環境中の薬剤および化学薬品からの攻撃から保護しならびに皮膚、毛髪または爪に対して悪影響する何れかの他の活性製品の作用を促進するために皮膚、毛髪および爪に適用されるように意図している。

本発明に従った組成物は水性または水性-アルコール性溶液の形またはクリーム、乳液、ゲル、分散体またはエマルションの形が可能である。

それらはカチオン系ポリマーまたはポリマー類およびアニオン系ポリマーまたはポリマー類に加えて、香料、着色剤、これは組成物それ自身または毛髪または皮膚を着色するのに役立つ、防腐剤、金属イオン封鎖剤、増粘剤、乳化剤、柔軟剤、共同作用剤、アニオン系、カチオン系、非イオン系または両性系界面活性剤、非イオン系または両性系ポリマーまたは泡安定剤のような化粧品中に慣用する助剤を意図した用途に従って含有する。

上に記載するような化粧品組成物を毛髪の治療に使用する場合には、それらは、さらに特に、処理クリームにすることができる、これは着色ま

炭素原子を有する合成樹脂酸を望ましくは10と30の間の濃度でおよび水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンまたはトリエタノールアミンのようなアルカリ化剤を独立してまたは混合物としたベースで形成させる。

クリーム中に使用することのできる脂肪アルコールは天然種または12ないし18個の炭素原子を有する合成アルコールである。これらの脂肪アルコール中普及可能なのは、特に、コブラ脂肪酸から誘導されるアルコール、テトラデシルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコールおよびヒドロキシステアリルアルコールで、0.5と2.5の間の濃度においてである。

本発明に従った組成物中に使用することのできる乳化剤は上述のアニオン系または非イオン系界面活性剤が可能である。非イオン系乳化剤は0.5ないし2.5重量%の量で存在しそして上に記載したオキシエチレン化またはポリオキシエチレン化

特開昭53-139734(50)

たは漂白の前または後に、洗髪の前または後にまたはパーマネットウェーブ掛けの前または後に適用が可能であり、そしてまた洗髪の前または後に、着色または漂白の前または後にまたはパーマネット掛けの前または後に、またはウェーブセットローション、ブラスシング用ローションまたは再構成ローションに適用するために着色製品、洗髪剤、すすぎ用ローションの形に造ることができる。

本発明に従った組成物が着色または漂白の前または後に、洗髪の前または後にまたはパーマネット掛けの前または後に適用するために処理クリームまたは乳液から成る場合にはそれらは乳化剤の存在においてそれらは石けんまたは脂肪アルコールのベースに、またはポリオキシエチレン化またはポリグリセロール化脂肪アルコールのベースに本質的に処方される。

石けんは天然生産品またはラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リシノール酸、ステアリン酸およびイソステアリン酸、アラチン酸またはペヘン酸のような12ないし22個の

脂肪アルコールは望ましく使用される。

アニオン系乳化剤は0.5と1.5重量%の間の濃度で存在する。上に記載した任意にオキシエチレン化したアルキルサルファートは望ましくは使用される。

ポリオキシエチレン化したまたはポリグリセロール化した脂肪アルコールは8ないし18個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の脂肪鎖を有する脂肪アルコールから成りそして最もしばしば2ないし30モルの酸化エチレンまたは望ましくは2ないし10<sup>または1ないし10</sup>そして望ましくは1ないし6モルのグリセロールを含む。

望ましいポリグリセロール化脂肪アルコールは2モルのグリセロールを含むポリグリセロール化ステアリルアルコールまたはセチルアルコールである。

ポリオキシエチレン化またはポリグリセロール化した脂肪アルコールは0.5と2.5%の間の濃度で存在する。

これらのクリームはポリマー類に加えてこれら

が石けんをベースにする場合には脂肪酸アミドおよび脂肪アルコールのそのような組成物中に慣用的に使用される助剤を含むことができる。

脂肪酸アミドの中使用の望ましいものはコブラから誘導された物、またはラウリン酸、オレイン酸またはステアリン酸のモノ-またはジ-エタノールアミドで0と10重量%の間、そして望ましくは1ないし4%の濃度においてである。

これらのクリームおよび乳液のpHは3と9の間、そして望ましくは5と9の間である。

本発明に従つた組成物が着色クリームから成る時は、カチオン系ポリマーまたはポリマー類およびアニオン系ポリマーまたはポリマー類に加えて上に定義したクリームとして処方することが可能な種々の成分をそれらは含み、これにアルカリ化剤および着色剤および酸化防止剤、金属イオン封鎖剤およびこれに類するもののような慣用的に使用する助剤が加えられる。

これらの組成物のpHは、一般に、9と11の間でありそしてアンモニア、アルキルアミン、モノ-

-、ジ-またはトリ-エタノールアミン、トリイソプロパノールアミンまたはそれらの混合物のようなアルカノールアミン、アミノメチルプロパノールまたはアミノメチルプロパンジオールのようなアルキルアルカノールアミン、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムおよび同種のものの添加によるような適当なアルカリ化剤をカラーベースに添加することによつて調節することができる。これらの化合物はすべて単独または混合物として使われる。

着色剤は酸化染料の種類に属し、これに対してアゾ染料、アントラキノン染料、ベンゼン系列のニトロ誘導体、インダミン、インドアニリン、インドフェノール類および/またはこれらの化合物のルイコ誘導体のようなその他の酸化染料を添加することができる。

酸化染料はジアミン、アミノフェノールまたはフェノール型の芳香族化合物である。これらの化合物は一般にそれ自身は染料ではないが一般に過

酸化水素から成る酸化媒質の存在における縮合反応によつて染料に転化される。これらの酸化染料の中でも、一方はジアミンおよびアミノフェノールの中から選ばれるパラ-またはオルト-誘導体であるベースそして、他方は変性剤またはカブラーと称される化合物でそしてメタ-ジアミン、 $\alpha$ -アミノフェノール類、 $\beta$ -ジアフェノール類およびフェノール類から選ばれるメタ-誘導体であるという両方に区別がある。

より特に使用される酸化ベースはパラフェニレンジアミンであつて、これは任意に置換基上または芳香族環上に、望ましくは1ないし4個の炭素原子を有するアルキル基、望ましくは1ないし4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ハロゲンまたは望ましくは2ないし4個の炭素原子を有するアルコキシ基によつて置換される。これらの化合物中特に名を挙げうるのはパラ-フェニレンジアミン、パラトルエンジアミン、クロロ-パラ-フェニレンジアミン、パラアミノジフェニルアミン、オルト-フェニレンジアミン、オル

ト-トルエンジアミン、2,5-ジアミノ-アニソール、オルト-アミノフェノールおよびパラ-アミノフェノールおよび1-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-アミノ-ベンゼンである。

さらに特に使用されるカブラーは特に $\alpha$ -フェニレンジアミン、 $\alpha$ -トルエンジアミン、2,4-ジアミノ-アニソール、 $\alpha$ -アミノフェノール、ピロカテコール、レジルシノール、ヒドロキノン、 $\alpha$ -ナフトール、1,5-ジヒドロキシナフタレン、2,6-ジアミノピリジンおよび1-(2-ヒドロキシエトキシ)-2,4-ジアミノベンゼンである。

本発明に従つた組成物が洗剤を構成する場合は、それらはカチオン系ポリマーまたはポリマー類およびアニオン系ポリマーまたはポリマー類に加えてより特別に上に定義するよう少なくとも一つのアニオン系、カチオン系、非イオン系または両性界面活性剤、またはそれらの混合物を含む。

これらの洗剤剤中では、洗剤または界面活性剤の濃度は組成物の全重量に対して一般に3および

50重量%の間そして望ましくは3ないし20%であり、 $\mu$ は一般に3と10の間である。

より特に望ましい洗髪剤は5および9の間の $\mu$ を有する。

本発明に従つた組成物はまたヘアースタイル用ローションまたはセット用ローション、これはまたブラッシング用ローションと称される、すすぎ落さずそしてウエーブセットを助けるローションおよびすすぎ落すローションそしてまたリンスと称される、および同様のもののようなローション類の形にすることができる。

セット用ローションまたはブラッシング用ローションは洗髪の後に適用されるローションを意味すると理解されそして頭髮のセットを促進し、このセット操作はぬれた毛髪にブラシの助けをかりて施こされその間髪はヘンドドライヤーの助けをかりて乾かす。

すすぎ落さずそしてウエーブのセットを促進するローションは洗髪にそしてウエーブのセット前に適用するものと理解される；すすぎの際に除去

されないこのローションは引続くウエーブのセットを容易にしそしてウエーブ-セットを保持させる。

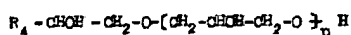
これらのローションは、一般に水性、アルコール性または水性-アルコール性溶液、上に定例したような少なくとも一つのカチオン系ポリマーおよび少なくとも一つのアニオン系ポリマーを含む。それらはまた非イオン系および両性ポリマーおよび消泡剤をも含む。

すすぎ落されるローションは着色の前または後に、漂白の前または後に、パーマメントウエーブ掛けの前または後にまたは洗髪の前または後に、または毛髪の調整のために二回洗髪の間中に適用される溶液であり、そしてしばらくの時間毛髪の上に留めた後にすすぎ落される。

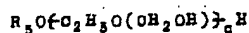
これらの組成物は水性または水性-アルコール性溶液が可能であつてこれは場合によつて界面活性剤、または乳剤またはゲルを含む。これらの組成物はエーロゾルとして加圧することもある。

溶液中に使用することのできる界面活性剤は洗

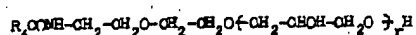
髪剤組成物用に上に記した型の本質的に非イオン系またはカチオン系界面活性剤であつてそして特にモノアルコール、α-ジオール、アルキルフェノール、アミドまたはジグリコールアミドと例えばは次式の化合物：



〔式中 $R_4$ は脂肪族、脂環式または7ないし12個の炭素原子を有するアラリフアチック基、およびそれらの混合物を混和し、そして脂肪族はエーテル-チオエーテルまたはヒドロキシ-メチレン基を含むことができそして $p$ は1ないし10(1および10を含む)の範囲の統計的値である〕；次式の化合物：

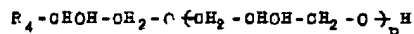


〔式中 $R_5$ はアルキル、アルケニルまたはアルカリール基を混和しそして $q$ は1ないし10(1および10を含む)の範囲の統計的値を混和す〕；および次式の化合物：



(式中 $R_6$ は脂肪族基を混和しこれは場合によつては一つまたは一つ以上の0H基を含みそして8ないし30個の炭素原子を有しそして $r$ は1と5の間の整数または分岐を混和す)のようなグリシドールとの縮合生成物である。

これらの組成物中本発明の目的に対してより特に望ましいものは次式の非イオン系界面活性剤を含む：



(式中 $R_4$ は9ないし12個の炭素原子を有するアルキル基の混合物を混和しそして $p$ は3.5の統計的値を有する)。

アルコール類、アルキルフェノール類および8と18個の間の炭素原子を有する脂肪族の脂肪族を含みそして最もしばしば2ないし15モルのポリエチレンを含むポリオキシエチレン化またはポリグリセロール化脂肪族を使うこともまた可能である。界面活性剤の濃度は0と10%の間そして望ましくは0.5ないし7%の間に変化する。

これらの組成物にアニオン系または両性界面活性剤1%加入

剤を加えることができる。

組成物がエマルションの形の場合はそれらは非イオン系またはアニオン系が可能である。非イオン系エマルションは主として油の混合物および/または脂肪アルコールおよびポリ-オキシエチレン化ステアシルまたはセチル/ステアシルアルコールのようなポリオキシエチレン化脂肪アルコールから成る。例えば上に記載したもののようなカチオン系化合物はこれらの組成物に加えることができる。

アニオン系エマルションは石けんをベースとして調合することができる。従つて言及することのできるエマルションは自己乳化性グリセロールステアレート〔これはダイナミットノーベル社によつてイムピトール (IMWITOR) 9608 の名で販売される〕、およびグリセロールモノエステルとくえん酸のエステルとの組合わせまたは脂肪アルコールおよびリポペプチドとの組合わせまたはアルカリ金属ステアレートとの組合わせから成るエマルション〔これはラメフォルム (LAMEFORM) 〕

ERM、PLM および NSM の名でゲルナウ社によつて販売される〕から成るエマルションである。

組成物がゲルの形である場合は、それらは増粘剤の存在または不在において増粘剤を含有する。使用可能な増粘剤はアルギン酸ナトリウムまたはアラビアゴムまたはメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体が可能である。従つてローションの増粘をポリエチレングリコールとポリエチレングリコールのステアレートジステアレートの混合によりまたは脂肪酸エステルとアミドの混合物によつて達成することが可能である。

増粘剤の濃度は 0.5 と 30 重量%の間そして望ましくは 0.5 と 15 重量%の間で変えることができる。すすぎ落されそしてリンスとも称されるローションの油は 2 と 9.5 の間に変化する。

上掲の組成物がエロゾルとして加圧される場合には使用可能な噴射ガスは炭酸ガス、窒素、亜

酸化窒素、ブタン、イソブタンまたはプロパンのような揮発性炭化水素、または望ましくは塩素化されたまたは弗素化された炭化水素（デュボス社によつてフレオンの名で販売される）であり後者は特にフルオロクロロ炭化水素の種類に属し、ジクロロジフルオロメタンまたはフレオン 12、ジクロロテトラフルオロメタン、またはフレオン 114、およびトリクロロモノフルオロメタン、またはフレオン 11 のようなものである。これらの噴射剤はそれら単独でまたは組合わせて使うことができ、そして特にフレオン 114 - 12 の混合物を 40 : 60 および 80 : 20 の間に変化する割合で使うことが可能である。名を挙げうる塩素化炭化水素は塩化メチレンである。

本発明に従つた組成物は最後に再構成ローションを構成することができそして毛髪に角質鎖を強化する製品を含めることができる。この目的のために使うことのできる製品はメチロール化誘導体の種類に属しそして特に出物会社によつて排出されたフランス特許第 1,527,085 号および

第 1,519,979 号中に記される型のものである。

本発明に従つた組成物は最後に毛髪を伸ばしまたはウエーブさせることを意図しそしてポリマー類に加えて中和組成物と協力して使用されるサルファイトおよびチオグリコレートのような還元剤を含む組成物中に使用することができる。

これらの組成物中に使用することができる香料は化粧用として受容しうる香料であつてそして望ましくは 0.1 と 0.5 重量%の間で変化する量で存在する。

本発明に従った組成物に色彩を授ける意図の着色剤は0.001ないし0.5重量部の量で存在する。

本発明に従った組成物が皮膚に適用する意図で造られる場合はそれらはひげそり後のローションまたは化粧水またはひげそり用泡剤の形が可能である。

ひげそり後ローションおよび化粧水は水性-アルコール性溶液の形であつてこれは、望ましくはエタノールまたはイソプロパノールのような1ないし4個の炭素原子を有する望ましくは低級アルコールを含みそして柔軟剤、治皮膚剤および香料のような慣用的に使われる助剤を含む。

化粧水の場合は香料は上述の場合よりも多くそしてその性質に応じて約3重量部まで可能である。

組成物がひげそり泡剤の形である場合は、それは一般に石けん、場合によつては脂肪酸、泡安定剤およびグリセロールのような柔軟剤を配合する。

それは周知の技法に従つて噴射ガスの存在においてエロゾール装置中に包装することができる。

上に述べたように、上に定めた組成物は水性

または水性-アルコール性溶液またはクリーム、ゲル、分散物またはエマルションの形において皮膚処用の化粧用処方物に対し担体またはベースとして役立つことができる。

これらの組成物はまた爪の処理にも使うことができ、その場合には本発明に従った組合せはアニオン系ポリマーを爪上に固定せしめるばかりでなく、また、なかんずく爪を強化しそしてより光沢を持たすことができる；この組成物は慣用的に使われる溶剤およびその他の成分の存在において使用することができる。

これらの組成物は、最終に羊毛のようなその他の角質物に使うことができる。

これらの組成物に使用できる種々の助剤はこの技術の事情においては周知でありそして毛髪等の処用組成物に關してより特別に記載した型のものが可能である。

本発明に従った組成物は上述したように異つた方法で包装し貯蔵することができる。

しかしながら、一つの好都合な実施態様は詳細

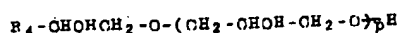
真空乾燥の形による包装でこれは本発明に従った組成物をより良く保つ利点がある。

この手順の仕方は、さらに、本発明に従った組合せを、角質物等に対して良好な固定をうるための慣用的に使用する条件とは異つたpHにおいて進めることを可能ならしめる。この手順はまた老化（黄化のような）によるある組合せの劣化を防ぐことを可能にする。

すすき落すべき組成物であつてそして7、8、9、10および11項中に記載されるような任意に交叉結合したポリアミノ-アミド中から選んだカチオン系ポリマーを含み、種々のアニオン系ポリマーと組合せた組成物に対して強くべき結果が得られる；もつと望ましい組合せは13項の毎水マレイン酸単位を含むもの、クロトン酸単位を含むポリマー、これはグラフトされそして場合によつては交叉結合したまたは一つ以上の酢酸ビニルとは異つた他のモノマーを含み、アクリル酸またはメタクリル酸単位およびスルホン酸誘導体を含むポリマーである。

さらに望ましい本発明の実施態様は12項に定義されるポリアルキレン-アミンの中から選ばれたカチオン系ポリマーと何れか一つのアニオン系ポリマーそして望ましくは上に述べたものとの組合せである。

特に有利な結果は上に定めた望ましい組合せを弱いアニオン系または非イオン系界面活性剤またはこの二つの混合物と組合せて得られる。弱いアニオン系界面活性剤とはアルキルポリペプチデート、リポアミノ酸の塩類、アルキル-ポリグリセリルカルボキシレートおよびポリグリコールエーテルからのカルボン酸誘導体のようなカルボン酸誘導体を意味するものと理解される。もつと望ましい非イオン系界面活性剤は上に定義される形式：



の化合物である。

本発明の好都合な実施態様は2項中に定義されるシクロポリマー類の環の強固なカチオン系ポリ

マーまたは5項の第四ポリマーの型のものと何れかのアニオン系ポリマーとを組合わせを含む。

この実施態様を実施するための価値ある方法は上に定めたポリマー類と、アニオン系界面活性剤および、望ましくは上に定めたサルフェート、スルホネート、スクシネート、スクシナメート、アセテート、ホスフェートおよびサルコシネートとの組合わせを含む。

本発明に従った組合わせは1項のセルロースエーテルポリマー類の低強度のカチオン系ポリマー類、3項のフランス特許第2,189,434号の中に記されるアクリルまたはメタクリル酸構造単位を含むポリマー類、または6項および13項のビニルピロリドンの誘導体とアニオン系ポリマーの何れか一つと、そして望ましくはそれらの類の中にスルホン酸、クロトン酸またはアクリルまたはメタクリル酸構造単位および無水マレイン酸誘導体の構造単位を含むものから価値ある結果を得ることを可能ならしめる。

さらに価値ある実施態様はすすき落す意図の組成物としての処方で、これは望ましくは非イオン系または弱アニオン系界面活性剤を含む。

セット用ローション、ウェーブセット促進ローション、ひけそり後ローション、化粧水または爪処施用組成物の型のすすき落すを意図しない組成物中にアニオン系ポリマーが使われる場合には、アニオン系ポリマーとして13項中に定めたポリマーまたは、何れかのカチオン系ポリマーおよび望ましくは交叉結合したポリアミノ-アミド、ポリアルキレンアミン、シクロコポリマーおよびイオン型の四級化したポリマーとを組合わせたアクリルまたはメタクリル酸誘導体を含む組成物によつて特に強くべき結果が得られる。

少なくとも一つの酢酸ビニル以外のモノマーを含むクロトン酸、またはグラフトしたおよび/または交叉結合の誘導体、またはアリルオキシ酢酸またはビニル酢酸と、何れか一つのカチオン系ポリマーとを組合わせたものとのコポリマーから価値のある結果が得られる。

その類の中にビラジニルのような二つのアミン官能基を有するものを含む4項中に記載した型のカチオン系ポリマーはそのポリマーが上に述べたより望ましい型のアニオン系ポリマーと組合わせてすすき落す意図の組成物中に使用する場合には毛髪に価値ある保持性能を得ることを可能にする。

本発明を実施するための望ましいアニオン系ポリマー類は直鎖の、非交叉結合のアクリルまたはメタクリル酸構造単位、任意にモノエステル化したまたは加水分解した無水マレイン酸構造単位またはグラフトしてして場合によつては交叉結合したクロトン酸構造単位を含むものまたは酢酸ビニル以外の一つ以上のモノマーを上述のカチオン系モノマーの何れか一つと含むものである。その結果は毛髪の柔軟性および高に關して特に著しい。

すすき落す意図の組成物中でも特に価値高くそして強くべき結果を与えるものは非イオン系または弱いアニオン系界面活性剤、またはそれらの混合物を必然的に含む洗剤で、これらの界面活性剤は上述の割合で存在する。

本発明に従ったさらに価値ある組合わせはアニオン系ポリマーとしての酢酸ビニル/クロトン酸ポリマーの使用、1項のセルロースエーテル誘導体、2項のシクロポリマー、3項のホモ-またはコポリマー、6項のビニルピロリドン誘導体、12項のポリアルキレンアミン、類中にビニルピリジンまたはビニルピリジニウム単位を含むポリマー、尿素-ホルムアルデヒド樹脂、ポリアミンとエピクロルヒドリンとの縮合生成物、ビニル-ベンジルアンモニウムホモポリマーまたはコポリマー、四級ポリウレレン化合物および着色ポリマーの中から選択するカチオン系ポリマーとから成る組合わせである。

特に毛髪処置を意図する本発明に従った組成物は本発明の一態形に従つて二段階法によつて適用される。

前に定めた型のアニオン系ポリマーおよびカチオン系ポリマーを含みアニオン系ポリマーとカチオン系ポリマーの組み合わせの沈澱を防げるようにpHを調節してあつた第一組成物を第一段階で適

用すること、および第二の組成物が適用されたとき二つのポリマーが毛髪上で沈着を生じるようなpHを有する第二組成物を第二段階で適用しそして中間すすぎは行わないことを本発明の要旨とする。

望ましい実施態様に従えば、第一組成物は8と12の間のpHを有しそして第二組成物は毛髪上で第一組成物と混合した後にこのpHが8よりも少なくなるように選択されたpHを有する。

本発明に従ったこの要旨方法は最大の付着を与えるpH条件において沈着を生じるカチオン系ポリマーとアニオン系ポリマーの組合わせの使用を特に可能にするものである。この場合、これらの組合わせを沈着を防げる異なつたpHにおいて適用しそしてアニオン系ポリマーの最速の付着を得るために毛髪上で沈着をもたすことが可能であり、これは本発明の希望する目的である。

第一組成物中に使うことのできるアルカリ化剤は上述した有機または無機ベースの型のものである。第二組成物中に使用できる酸性化剤は、塩酸、

くえん酸、乳酸、酒石酸、檸檬およびこれに類するもののような有機または無機酸である。

第一組成物を酸性pHで毛髪に適用しそして次に塩基を含む第二組成物を毛髪に適用することによつてpHを調節して毛髪上にポリマーの沈着をもたすこともまた可能である。

第一の場合、7、8、9、10および11項に記載した型の交叉結合したポリアミノ-アミド類をカチオン系ポリマーとして、そしてクロトン酸誘導体をアニオン系ポリマーとして、および第二の場合、上に記載した交叉結合したポリアミノ-アミド類を無水マレイン酸誘導体と組合わせて使用することにより特に価値のある結果が得られる。

本発明に従ったカチオン系ポリマーによるアニオン系ポリマーの角質物質への固定は、望ましくは角質繊維に対して上に記載した型のカチオン系ポリマーを含む第一組成物を適用しそして次に、すすぎを行つた後にまたは行わずにアニオン系ポリマーを含む第二組成物を適用し、この処理は望ましくは次にすすぎ、ことから成る二段法に従つて進

行される。この場合にはカチオン系ポリマー/アニオン系ポリマーの組合わせは繊維上で形成される。

この方法は、特に、毛髪を洗う作業においていくつかの利点がある。従つて、まず第一にカチオン系ポリマーの水性溶液を適用し次にアニオン系ポリマーを含む洗髪剤の適用が可能である。交叉結合したポリアミノ-アミドを第一組成物中にそして無水マレイン酸誘導体または上に記載したポリスチレンスルホン酸の誘導体をアニオン系または非イオン系界面活性剤と組合わせて第二組成物中に使用してすばらしい結果が得られた。

別の実施態様に従えば、二つの洗髪剤を引続いて使うことができる、第一はカチオン系ポリマーを含みそして第二はアニオン系ポリマーを含む。有利な結果を与えるカチオン系ポリマーは、望ましくは8、9、10および11項中に記載した型の交叉結合したポリアミノ-アミド類、5項に記載した四級ポリマー類および2項に記載したクロポリマーであり、アニオン系ポリマーは2、8、

11および12項中に記載したような無水マレイン酸の誘導体およびクロトン酸をベースとするターポリマーおよびアクリルまたはメタクリル酸のコポリマーの中から選択される。

二段階法において有利な結果を与えるさらに別の組合わせは、第一組成物中に5項中に記載される型のアクリルまたはメタクリル酸から誘導されるカチオン系ポリマー、そしてアニオン系ポリマーとして11項中に記載されるアクリルまたはメタクリル酸誘導体および、特に、レーテンまたはカトレツクス名で販売されるポリマーを使用することから成るもの、または第一組成物中にカチオン系ポリマーとして1項中に記載するようなセルロースエーテルの誘導体、4項中に記載するポリマー類、12項中に引用した型のポリエチレンアミン、またはその鎖中にビニルピリジンまたはビニルピペリジニウムを含みそして13項中に記載されるポリマー類をそして上に記載したアニオン系ポリマーと共に使用することから成るものである。



アニオン系または非イオン系界面活性剤を組成物中に使う場合にはこの適用は好結果を与える。

この方法の有利な実施態様に従えば、各ポリマーの沈降に対して最良の条件を与えそしてカチオン系ポリマーの方法によつて繊維上にアニオン系ポリマーの固定をもたすために異なる組成物のpHを変えることが可能である。

さらに別の実施態様は第一段階においてカチオン系ポリマーと還元剤を含む組成物を適用し、第二段階において面糊になしまたは毛髪をウエーブさせるためにアニオン系ポリマーを含む中和組成物を適用することから成る。

結局、本発明はアニオン系ポリマーの固定はこれをカチオン系ポリマーによつてもたすことを特徴とするアニオン系ポリマーを角質物質上に固定する方法と定めすることができる。

処置後にすすぎの段階を含む方法におけるポリマーによる固定は驚くべきことである。

本発明の特に価値のある変形は、このように、本発明に従つた組成物の毛髪のような角質物質へ

の使用でその方法はこの組成物を適用しそして次にすすぎを行うことから成っている。

組成物が凍結真空乾燥の形にある場合には本発明に従つた方法は使用の直前に前述の熱々の助剤を含む化粧用担体に凍結真空乾燥製品を導入しそしてこのようにして造つた組成物を角質物質に適用することによって構成される。

この手順のやり方はポリマーが溶液で貯蔵する際に黄変の傾向がありそしてそのような現象が好ましくない、皮膚や爪のようところにそれらを適用する必要がある場合に特に価値がある。

次の実施例は何れにしても制限の目的でなしに本発明を例解するためである。

下記の実施例中総てのポリマーは活性物質として表現される。記載する量は1.00多活性物質を含むポリマーに合致させる。下記の実施例中の界面活性剤の量は活性物質の多として表現する。

下記の実施例中に使用されるアニオン系ポリマーはある場合には中和しなければならない。このことはもしも次のポリマーが下記の実施例で使用

される場合にはそうである：樹脂 26・13・14、樹脂 TV 242、P、P<sub>2</sub> および P<sub>3</sub>、Quadrimer 5、Gantrez EB 225、Gantrez 425、樹脂 28・29・30 および EMA 1325；それらはアンモニア、アルキルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリイソプロパノールアミン、またはそれらの混合物のようなアルカノールアミン、アミノエチルプロパノールのようなアルキルアルカノールアミン、およびアミノエチルプロパンジオール、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、および向強のもののようなアルカリ化剤によつて1.00多の範囲（それらを水性媒質中に可溶性にするために）の濃度に至まで中和したことはない。上記のポリマーを中和するために使用した、例として、塩基は2-アミノ-2-メチルプロパノール、2-アミノ-1,3-プロパンジオール、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、および苛性ソーダである。中和は

7ないし10のpH値そして最もしばしば7ないし9である。

前記のアニオン系ポリマーは予めアニオン系界面活性剤中または記述中に挙げたタイプの薬剤中に溶解させることができる；その場合には中和は不要である。

重合体はまたメチルセロソルブ、フタル酸メチル、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジオクチル、プロピレン、ヘキシレン、ポリエチレンおよびその他のポリアルキレングリコール、プロピレングリコールジペラルゴネート、グリコール-ポリシロキサン、グリセロールトリアセテート、乳酸ラウリル、ジエチレングリコールモノオレエート、オレイン酸デシル、セバシン酸オクチル、クエン酸アセチルトリアセチル、ミリスチン酸イソプロピル、エチルフタリル-エチルグリコレートおよびメチル-フタリル-エチルグリコレートのどとき可塑剤と一緒に使用できる。

#### 例 1

次の組成を有するシャンプーを作る：

フレキサン (Flexan) 500 と 称される陽イオン性重合体	0.4 g
EM 単位を含有する陽イオン 性重合体	0.6 g
A S T 1 2 1 4 と称される表面 活性剤	1.0 g
コプラジエタノールアミド	3 g

油を乳液で 7.5 に整へる：

水 全量を 100 g にする量

この組成物は汚れて、ぬれている毛髪に適用した場合には、浸透した後には柔かな泡を生じる。

ぬれた髪はより豊かな毛髪の印象と共に乾く。この印象はすすぎの後にも持続する。

乾燥させた場合に、毛髪は僅かな静電荷を伴ない、カサ高で弾力があり、そして結絨がとれている。この毛髪はより大きい密度を有し、このような毛髪にほどこされたウェーブセットは良好に保持する。

下記第 1 表に示された組成物を使用し、これらを上記と同じやり方で適用した場合に同様の結果が得られた。より良く理解するために、この表に

び 2.0 乃至 4.0 に染料約 0.1 g および香料約 0.2 g を加える。

これらの例に使用された種々の製品の商品名の説明および略語の意味は前記説明中に示されており、また以下に記載する。

本説明により使用された多くの重合体はまた「The Cosmetic Toiletory and Fragrance Association Inc.」により発刊された「Cosmetic Ingredient Dictionary」にさらに詳細に記載されている。

#### 表面活性剤および助剤

AO SPO	セチル/ステアリルアルコール混合物および酸化エチレン 15 モルでオキシエチレン化されたセチル/ステアリルアルコール混合物。
A E B	酸化エチレン 2.2 モルによるオキシエチレン化により得られたアルキル (C <sub>12</sub> ~ C <sub>14</sub> ) エーテルのサルフェート半エ

特開昭53-139734(58)  
例 1 についても再記した。

第 2 表はリンス用組成物に関する。これらの組成物は毛髪に適用し、初分間そこに保持し、その後毛髪をすすぐ。

この毛髪はくしの通りがより易く、改善された柔かさと改善された弾力とを示すことが判る。

乾燥させた後に、その髪形は非常に弾力があり、カサを有し、そしてウェーブセットが非常に良好に保持する。

第 3 表はウェーブセット用ローションに関する。これらのローションを乾燥した毛髪に適用した後、この乾燥毛髪がかさ高で、弾力があり、静電荷を有せず、そしてセットしやすいことが判る。

第 1、2 および 3 表に記載の種々の成分に、全量を 100 cm<sup>3</sup> (第 3 表の場合) または 100 g (第 1 および 2 表の場合) にするに十分な量の水を加える。

一般に、これらの組成物の体系を改善する目的で香料および染料を上記各種の組成物に加える。

例として、組成物 1 乃至 4、10 乃至 15 およ

A L B 1 2	ステルのナトリウム塩。 酸化エチレン 12 モルでポリオキシエチレン化されたラウリルアルコール。
A S T 1 2 1 4	トリエタノールアミンアルキル (C <sub>12</sub> ~ C <sub>14</sub> ) - サルフェート。
ラネットワックス B (LANETTE WAX)	ヘンケル (HENKEL) により販売されている、10% 程度にサルフェート化されたセチル/ステアリルアルコール。
デヒトン A B 3 0 (DEHYTON)	ヘンケルにより販売されている、C <sub>12</sub> - C <sub>18</sub> - アルキル - ジメチル - カルボキシメチル - アンモニウム水酸化物。
エムピコール S T T (EMPICOL)	マーシヨン (MARCHON) により販売されている、セチル/ステアリルアルコールスルホサクシネート。

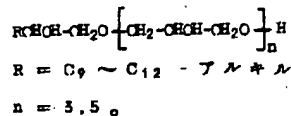
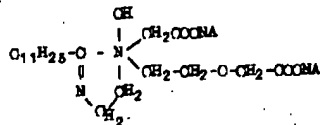
イムビトール 960K  
(IMWITOR)

ミラノール 02M  
(MIRANOL)

TA - 1

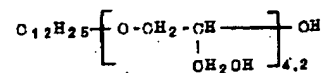
TA - 2

ダイナマイト ノーベル  
(DYNAMIT NOBEL) により販  
売されている、自己乳化性グ  
リセロールステアレート。



ポリグリセロール化された  
(グリセロール 4.2 モルによ  
る) ラウリルアルコールに基  
づく非イオン性界面活性剤、  
活性成分約 60% を含有する  
溶液として使用。

統計的式：

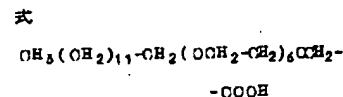


ン化されたセチル/ステアリ  
ルアルコール。

アキボ RLM 100  
(AKYPO)

式 R-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>COOH  
の弱陰イオン性界面活性剤；  
R は C<sub>12</sub> - C<sub>14</sub> アルキル基の  
混合物であり、そして n は  
10 である；ケミイ (CHEMY)  
より販売。

サンドパン DTC AC  
(SANDOPAN)



のトリデシル-ヘプタオキシ  
エチレン-カルボン酸、サン  
ドーズ (SANDOZ) より販売。  
トリデシル-ヘプタオキシエ  
チレン-カルボン酸のナトリ  
ウム塩。

サンドパン DTC

メイボン 4 OT  
(MAYPON)

ステパン (STEPAN) より販  
売されているコブラ酸と動物  
蛋白加水分解生成物との組合

TA - 3

ダイバリン 80  
(DIVALIN)

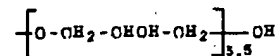
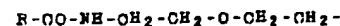
ACS 15 OM

LOO

シムルソル 1951D  
(SIMULSOL)

特開昭53-139734(59)

ポリグリセロール化脂肪ジグ  
リコールアミド。



R = 天然 C<sub>12</sub> - C<sub>18</sub> 脂肪酸の  
アミド。

エトキシ化オレイルアルコ  
ールのリン酸エステル。

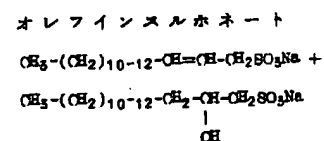
酸化エチレン 15 モルでオキ  
シエチレン化されたセチル/  
ステアリルアルコール。

酸化エチレン 4 モルを含有す  
るコブラ M、N-ジエチルア  
ミノ-ポリオキシエチルカル  
ボキシレートのアクテート。

セビック モンタノール  
(SEPPIC MONTANOL) によ  
り販売されている、酸化エチ  
レン 10 モルでオキシエチレ

生成物のトリエタノールアミ  
ン塩。

エルファン 0846  
(ELFAN)



アクゾケミ社 (AKZO CHEMIE  
GmbH) より販売。

セタチン 103  
(PETACIN)  
スペシャル

ジチマー アンド シュワル  
ツ ケミツシエ ファブリー  
ケン (ZSCHIMMER and  
SCHWARZ CHEMISCHE FABRIKEN)

より販売されている、ポリオ  
キシエチレン化されたラウリ  
ルアルコールのヘミ-スルホ  
サクシネートのナトリウム塩。

スルファロン A72  
12H50  
(SURFARON)

プロテックス (PROTEX) よ  
り販売されている、20℃で  
約 1.035 の密度を有するナ  
トリウムラウロイルサルコシ

—308—

デリファト 160  
( DERIPHAT )

スタイナポン AMB.13  
( STEINAPON )

# 陰イオン性重合体

28.29.30

E M A 1325

P 1

P 2

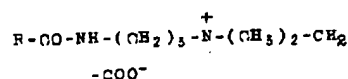
P 3

の化合物。

ジェネラル ミルス (GENERAL MILLS ) により販売されている、ジナトリウム N - ラウリル - β - イミノプロピオネート。

レボ ( REWO ) により販売されている、

式：



ナショナル スターチ ( NATIONAL STARCH ) から Resin 28.29.30 の名称で販売されている、ビニル アセテート、クロトン酸、ビニルネオデカノエートの三元重合体。

RAL ANILINE ) から Gantrez E 8425 の名称で販売されている、メチルビニルエーテルのモノブテルエステル/マレイン酸共重合体。

モンサント ( MONTANTO ) により E M A 1325 の名称で販売されている、エチレンとモノブテルマレイン酸エステルとの共重合体。

酢酸ビニル、クロトン酸およびアリルジメチルプロピオネート ( 77/8/15 ) の三元重合体。

酢酸ビニル、クロトン酸、アリルジメチルプロピオネートおよびラウリン酸ビニル ( 77/8/14/1 ) の共重合体。

酢酸ビニル、ステアリン酸アリルおよびアリルオキシ酢酸

フレキサン 500  
( FLEXAN )

フレキサン 130  
( FLEXAN )

クアドラマー 5  
( QUADRAMER )

ガントレッツ EB425  
( GANTREZ )

レジン TV242  
( RESIN )  
又はアリストフレックス  
A ( ARISTOFLEX )

ベルシコール E11  
( VERSICOL )

ベルシコール E5

カルボポール 940  
( CARBOPOL )  
941

特開昭53-139734(61)

ナショナル スターチから Flexan 500 の名称で販売されている、約 500,000 の分子量を有するポリステレン-スルホン酸のナトリウム塩。

ナショナル スターチにより Flexan 130 の名称で販売されている、100,000 程度の分子量を有するポリステレン-スルホン酸のナトリウム塩。

アメリカン シアナミド ( AMERICAN CYANAMID ) から Quadramer 5 の名称で販売されている、N - 第3ブテルアクリルアミド、アクリルアミド、アクリル酸および N - ビニルピロリドンの共重合体。

ジェネラル アニリン ( GENE-

( 80.5 / 15 / 4.5 ) の共重合体。

ヘキストより販売されている、酢酸ビニル、クロトン酸およびポリエチレングリコールの三元重合体。

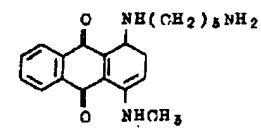
アライド コロイド ( ALLIED COLLOIDS ) により販売されている 25% 濃度溶液の形の、分子量 10,000 および粘度 1,000 cpe を有するメタアクリル酸の重合体。

アライド コロイドより販売されている、粘度 16 cpe を有する 25% 濃度の溶液の形の、分子量約 3,500 を有するアクリル酸の均質重合体と共重合体との混合物。

グッドリッチ ケミカルス ( GOODRICH CHEMICALS )

特開昭53-139734(62)

	り販売されている、アクリル酸から誘導された高分子量のカルボキシビニル重合体。		-エチルヘキシルアクリレートおよび酢酸アリルの三元重合体(47.4/2.6/50)。
PA-4	エタノールでモノエステル化された無水マレイン酸と酢酸アリルとの共重合体(50/50)。	PA-9	エタノールでモノエステル化された、無水マレイン酸、アリルネオヘプタノエートおよびイソブチルビニルエーテルの共重合体(18.2/31.8/50)。
PA-5	エタノールでモノエステル化された無水マレイン酸とイソブチルビニルエーテルとの共重合体(50/50)。		
PA-6	エタノールでモノエステル化された無水マレイン酸とブチルビニルエーテルとの共重合体(50/50)。	リグノスルホネート 010 (LIGNOSULPHONATE)	約5.8のpHを有する5%濃度溶液の形の、見掛け密度0.48のカルシウムリグノスルホネート。
PA-7	ドデシルアミンおよびジブチルアミンでアミド化された無水マレイン酸と酢酸アリルとの共重合体(50/50)。	リグノスルホネート 014	上記と共にラベベネ(LAVEBENE)より販売されている、約8のpHを有する5%濃度溶液の形の、見掛け密度0.48のカルシウムリグノスルホネート。
PA-8	エタノールでモノエステル化された、無水マレイン酸、2	ハイダゲン F (HYDAGEN)	ヘンケルより販売されている、

レテン 423 (RETEN)	ポリヒドロキシカルボン酸のナトリウム塩。		色重合体であつて、この重合体はそのカルボキシ基のいくらかが染料：
	ハーキュレス (HERCULES) より販売されている、60 rpmで3,000-4,000 cpsのプルックフィールドLVF粘度を有する高分子量のアクリル系多電解物。		
ウルトラホールド 8 (ULTRAHOLD)	チバ ガイガイ (CIBA GEIGY) より提供されている、引火点104°F (TAGオープンカッブ) のアクリル系共重合体。	レジン 26.13.14 (RESIN)	の第1級アミン基でアミド化されている。
シアナマー A370 (CYANAMER)	アメリカン シアナミド (AMERICAN CYANAMID) より販売されている、約200,000の分子量および3.7±0.5の比粘度を有する堅性ポリアクリルアミド。	PA-10	40%溶液として22°Cで800 cpsの粘度を有し、そして乾燥樹脂の1.16 meq/gの酸価を有する酢酸ビニル-クロトン酸共重合体。
P-OOL	GANTREZ EG 425 の名称で販売されている製品よりなる脂	RENTEN 421	50/50 アリルビバレート/無水マレイン酸のエタノールによるモノエステル化共重合体。
			アクリル酸ポリエレクトロライト。高分子量及び1000

陽イオン性重合体

メルクエート 100  
(MERQUAT)

ops のプルックフィールド粘  
度 (LVF 60RPM) を  
有する。ハーキュレス社製。

メルク (MEROK) により  
Merquat 100 の名称で販売  
されている、分子量<100,000  
のジメチル-ジアリル-アン  
モニウムクロライドの均質重  
合体。

メルクエート 550

メルクより Merquat 550 の  
名称で販売されている、分子  
量>500,000 のジメチル  
-ジアリル-アンモニウムク  
ロライドとアクリルアミドと  
の共重合体。

カルタレチン F4  
(CARTARETINE)

サンドーズ (SANDOZ) より  
Cartaretine F.4 の名称で販  
売されている、アジピン酸と  
ジメチルアミノ-ヒドロキシ

ガフクエート 755  
(GAFQUAT)

ガフクエート 754

A Z A - 1

A Z A - 2

A Z A - 6

A Z A - 7

P O R - 1

A Z A - 3

A Z A - 4

A Z A - 5

エピクロルヒドリンの陽イオ  
ン性多縮合物。

フランス特許第 2,280,361  
号の例 4 に記載の 2/1/3  
モル比のビペラジン、ジグリ  
コールアミンおよびエピクロ  
ルヒドリンの陽イオン性多縮  
合物。

フランス特許第 2,280,361  
号の例 5 に記載の 4/1/5  
モル比のビペラジン、ジグリ  
コールアミンおよびエピクロ  
ルヒドリンの陽イオン性多縮  
合物。

フランス特許第 2,280,361  
号の例 6 に記載の 1.07/  
0.45/1.5 モル比のビペラ  
ジン、2-アミノ-2-メチ  
ル-1,3-プロパンジオー  
ルおよびエピクロルヒドリン

特開昭53-139734(63)

プロビル-ジエチレントリア  
ミンとの共重合体。

ジエネラルアニリンにより市  
販されている、1,000,000 の  
分子量を有するビニルピロリ  
ドンの第 4 級共重合体。

ジエネラルアニリンより市販  
されている、100,000 の  
分子量を有するビニルピロリ  
ドンの第 4 級共重合体。

フランス特許第 2,280,361  
号の例 2 に記載されている 4  
/1/5 モル比のビペラジン、  
ジグリコールアミンおよびエ  
ピクロルヒドリンの陽イオン  
性多縮合物。

フランス特許第 2,280,361  
号の例 3 に記載されている 1  
/1/2 モル比のビペラジン、  
ジグリコール-アミンおよび

の陽イオン性多縮合物。

フランス特許第 2,162,025  
号の例 1 に記載の 1/1 モル  
比のビペラジンとエピクロル  
ヒドリンとの陽イオン性多縮  
合物。

フランス特許第 2,162,025  
号の例 14 に記載の 1/1 モ  
ル比のビペラジンとビペラジ  
ン-ビス-アクリルアミドと  
の陽イオン性多縮合物。

フランス特許第 2,189,434  
号の例 2 に記載されており、  
ジメチルスルフェートで第 4  
級化された、62/28/10  
/0.02 比の N-ビニルピロ  
リドン/ジメチルアミノエチ  
ルメタアクリレート/ポリエ  
チレングリコール/テトラア  
リルオキシエタンのグラフト

され且交叉結合した共重合体。

ポリマー PGR-2 乃至 PGR

-16 はフランス特許

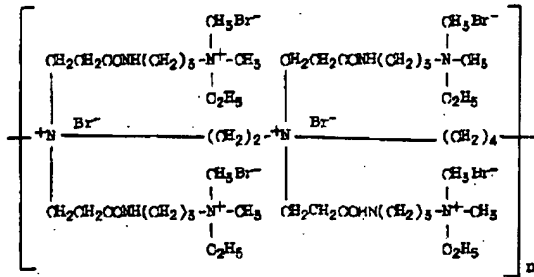
第 2.189.434 号の例 1 お

よび例 3 乃至 17 にそれぞれ

記載されている重合体である。

0-14

次の単位構造を有する重合体：



# シヤンダー

第 1 表

例 番 号	重 合 体				表 面 活 性		溶 媒 お よ び ( また は )		無 性 化 剤 又 は	
	陽イオン性	%g	陽イオン性	%g	剤	%g	助 剤	%g	pH	アルカリ化剤
1	フレキサン500	0.4	K IIIa	0.6	AST 1214	10	コブラジエタノールアミド	3	7.5	乳酸
2	フレキサン130	0.5	K IVb	0.4	アンモニウムラウリル -サルフェート	9	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	4.5	乳酸
							ヒドロキシプロピル-メチルセル ローズ	0.2		
3	P 2	0.4	KA Vb	0.6	TA-1	8	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.8	トリエタノールア ミン
4	フレキサン500	0.4	KA Vb	0.6	AST 1214	8	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.2	
							ジバリンBO	0.5		
							ヒドロキシプロピルメチルセル ローズ	0.2		
5	28.29.30	0.6	KA Vb	0.6	AST 1214	10			7.5	乳酸
					TA-1	5				
6	28.29.30	1.5	K I b	0.6	AST 1214		コブラジエタノールアミド	3	7.5	乳酸
							ヒドロキシプロピル-メチルセル ローズ	0.2		
7	28.29.30	0.4	K I	1.5	AST 1214	15	コブラジエタノールアミド	3	7.5	乳酸
8	28.29.30	0.6	カルタレチン F 4	0.7	AST 1214	12.5	ラウリン酸ジエタノールアミド	2	7.6	
					TA-1	5				



( 第 1 表 つづき )

9	フレキサン500	0.6	カルタレチン F 4	0.4	AST 1214	25	ヒドロキシプロピル-メチル セルロース	0.2	5	
10	フレキサン500	0.6	カルタレチン F 4	0.4	ABS	25			7.2	
11	フレキサン500	0.5	04	0.4	AST 1214	25	ラウリン酸ジエタノールアミド	2	6.8	
12	クアドラマー5	0.4	カルタレチン F 4	0.6	AST 1214	10	ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2	7.5	
13	フレキサン130	0.4	02	0.4	AST 1214	15	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.6	
14	ガントレッツ E8 425	0.2	EA 1b	0.5	AST 1214	15	"	2	7.2	乳 脂
							ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2		
15	クアドラマー5	0.3	カルタレチン F 4	0.6	TA-1	8	ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2	7.5	トリエタノールア ミン
	28.29.30	0.2			AST 1214	5			7.55	乳 脂
16	PI	0.3	カルタレチン F 4	0.6	AST 1214	5				
17	EMA 1525	0.5	KA Vb	0.5	AST 1214	15	コブラジエタノールアミド	2	6.2	乳 脂
18	28.29.30	0.2	タイヂツクス 16	0.5	TA-1	10			8.2	
19	28.29.30	0.2	PD 170	0.8	AST 1214	12	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.7	
					AT-1	8				
20	ペルシコル K 11	0.4	KA Vb	0.6	AST 1214	25	"	3	8.2	トリエタノールア ミン

( 第 1 表 つづき )

21	フレキサン500	0.4	K Va	0.6	AST 1214	15	ラウリン酸ジエタノールアミド		7.5	トリエタノールア ミン
22	28.29.30	0.6	K 1c	0.6	ABS	6	"	3	8.9	"
					デヒトンAB30	8				
23	フレキサン130	0.5	K Nb	0.4	アンモニウムラウリ ル-サルファート	9	"	3	7.4	乳 脂
							ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2		
24	28.29.30	0.4	K Va	0.5	ABS	8	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.5	乳 脂
25	フレキサン500	0.6	カルタレチン F 4	0.4	AST 1214	25	ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2	8	
26	レジン TV 242	0.3	K 1a	0.8	TA-1	8	ラウリン酸ジエタノールアミド	3	7.5	トリエタノールア ミン
					AST 1214	8				
27	28.29.30	0.6	K 1a	0.9	AST 1214	10	"	3	7.5	
							ヒドロキシプロピル-メチルセ ルロース	0.2		
28	フレキサン500	0.4	ガフタエート 755	0.6	TA-1	10			7.6	
29	28.29.30	0.4	JR 400	0.6	TA-1	10	コブラジエタノールアミド	3	6.8	乳 脂
30	28.29.30	0.6	KA Ab	0.4	TA-1	6			7.6	
					AST 1214	5.5				

( 第 1 表 つづき )

31	28.29.30	1	カルダレン F 4	0.6	TA-1	6			7.7	
					AST 1214	4				
32	28.29.30	0.6	カルダレン F 4	0.4	TA-1	6			8.5	
					AES	4				
33	28.29.30	0.6	KA Xb	0.4	TA-1	6			7.8	
					AST 1214	3.5				
34	28.29.30	0.6	KA Kb	0.6	AST 1214	12	コブラジエタノールアミド	5	7.9	乳酸
35	フレキサン130	0.4	KA Xb	0.6	AES	12	"	5	9.8	
36	フレキサン180	0.4	KA Xb	0.6	AST 1214	12	"	5	7	乳酸
37	28.29.30	0.4	PD 170	0.1	ALB 12	7	ラウリン酸ジエタノールアミド	5	7.2	"
					ミラノール C2M	10				
38	28.29.30	0.2	PD 170	0.2	AST 1214	12			8.8	
			カルダレン F 4	0.3	TA-1	8				
39	28.29.30	0.4	メルクエート 530	0.6	AST 1214	12	コブラジエタノールアミド	5	7.5	乳酸
					TA-1	8				
40	28.29.30	0.2	K Ia	0.6	AST 1214	25	コブラジエタノールアミド	5	7.5	乳酸
			K Vb	0.4						

( 第 1 表 つづき )

41	28.29.30	0.3	K Ia	0.8	TA-1	10			5	
42	28.29.30	0.3	カルダレン F 4	0.5	TA-1	10			6	
43	28.29.30	0.4	G 3	0.6	AST 1214	10	コブラジエタノールアミド	2	7	トリエタノール・アミン

註) タイデックス = TYDEX

## リン酸性トリートメント

第2表

例番号	重 合 体				表 面 活 性		溶 媒 お よ び ( 又 は )		酸 性 又 は アルカ	
	陰イオン性	%g	陽イオン性	%g	剤	%g	助 剤	%g	pH	リ 性 化 剤
44	28.29.30	0.6	K la	0.6	ACSP0	5			7.5	
45	フレキサン500	0.03	G 4	0.5	TA-1	0.5			9.1	
46	28.29.30	0.5	カルタレチン P 4	0.7	ACS 150E	5.6	ワセリン油	2.5	5.8	
							ステアリルアルコール	1.8		
47	クアドラマー5	0.05	KA Mb	0.5	シムルゾル 1951 RD	2.5	ワセリン油	15	8.9	
							セチル/ステアリルアルコール	2.5		
48	フレキサン500	0.5	K la	0.8	エムピコール BBT	5			9.5	トリエタノール-アミン
49	フレキサン500	0.02	カルタレチン P 4	1	ACS 150E	5.6	ワセリン油	2.5	4.8	
							ステアリルアルコール	1.8		
50	28.29.30	0.05	KA Mb	0.7	シムルゾル 1951 RD	2.5	ワセリン油	15	9.1	
							セチル/ステアリルアルコール	2.5		
51	フレキサン500	0.5	K la	0.6	ACSP0	5			10	
52	28.29.30	0.6	K la	0.6	ACSP0	5			8.7	
			ガフクエート755	0.6						
53	28.29.30	0.5	ガフクエート755	0.5			イムピトール 960E	5	8.5	

## ウエーブセット用ローション

第3表

例番号	重 合 体				表 面 活 性		溶 媒 お よ び ( 又 は ) 助 剤	アルコール 度	酸 性 又 は アルカリ	
	陰イオン性	%g	陽イオン性	%g	剤	%g			pH	性 化 剤
54	28.29.30	0.5	カルタレチン P 4	0.5	TA-1	0.5	エチルアルコール適量	50°	9.5	2-アミノ-2- メチル-1-プロ パノール
55	28.29.30	0.5	カルタレチン P 4	0.5			#	50°	9.5	#
56	P 3	0.25	カルタレチン P 4	0.5			#	50°	9.5	#
57	レジン TV 242	0.5	カルタレチン P 4	0.5			#	50°	8.6	#
58	28.29.30	0.5	K la	0.5			#	50°	7.5	#

## 例 5 9

次の染髮用組成物を作る：

1-γ-アミノプロピルアミノ-4-メチルアミノ-アントラキノン塩酸塩	0.3 g
式Ⅰaの重合体	2.5 g
フレキササン 500	2.5 g
ブチルグリコール	10 g
酒石酸	pHを9にするに適量
水	全量を100gにする量

かくして得られたゲル40gを15分間、明るい色に染髮に適用する。

リンスし、洗髪し、そして乾燥させた後に、毛髪は魅力的な灰色の色合を示す。

## 例 6 0

次の染髮用組成物を作る：

1-メトキシ-2-β-ヒドロキシエチルアミノ-5-ニトロ-ベンゼン	0.2 g
ニトロ-パラフェニレンジアミン	0.08g
カルタレタン F 4	2.5 g
フレキササン 500	2.5 g

ブチルグリコール

8 g

モノエタノールアミン

pHを9.5にするに適量

水

全量を100gにする量

かくして得られたゲル40gは適用がし易く、自然の暗ブロンドの髪に適用する。

15分間後に、頭髪をリンスし、洗髪し、次に乾燥させる。頭髪はベネチアンブロンド色に均一に染められる。

## 例 6 1

次の染髮用組成物を作る：

式Ⅰc-2の着色性重合体	1.7 g
式ⅠA Ⅷbの重合体	5 g
フレキササン 500	5 g
炭酸ナトリウム	pHを10にする適量
水	全量を100gにする量

かくして生成されたゲル40gを15分間、強利に脱色させた頭髪に適用する。

リンスし、乾燥させた後、髪は非常に容易にくしの通りがよく、華美上特に魅力的なローズウッドの光沢を示す。

## 例 6 2

次の染髮用組成物を作る：

式Ⅰc-1の着色性重合体	0.97 g
ガフクエート 755	0.5 g
フレキササン 500	0.5 g
酒石酸	pHを7にするに適量
水	全量を100gにする量

非常に魅力的なゲルを得る、このゲルの40gを初めにブロンドの髪に適用する。

15分間後に、頭髪をすすぐ；頭髪はくしの通りが非常に容易であり、真珠の光沢のブロンドに染まる。

## 例 6 3

次の染髮用組成物を作る：

1-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-アミノ-ベンゼン2塩酸塩	1.6 g
パラ-アミノフェノール	0.3 g
レゾルシノール	0.2 g
メタ-アミノフェノール	0.25 g
1-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,4-ジアミノ-ベンゼン2塩酸塩	0.02 g

1-メトキシ-3-ニトロ-4-β-ヒドロキシエチル-アミノ-ベンゼン

0.1 g

1-β-ヒドロキシエトキシ-3-ニトロ-4-アミノ-ベンゼン

0.5 g

フレキササン 500

5 g

ブチルグリコール

9 g

チオ乳酸50gを含むチオ乳酸アンモニウム

0.8 g

ヒドロキノン

0.1 g

1-フェニル-3-メチル-5-ピラゾロン

0.1 g

ジエチレントリアミン-ペンタ酢酸のナトリウム塩

2.4 g

22°ボーメ度のアンモニア

10 cc

水

全量を100gにする量

使用前に、この透明な液体20gを次の無色の溶液の同量と十分に混合する：

ガフクエート 755

5 g

200容積強度の過酸化水素

10 cc

オルトリン酸

pHを4にする適量

水

全量を100gにする量

魅力的な半透明のゲルを得る、これを初めプロ

シドの頭髪に適用する。

次第に且つ均一に着色しはじめ、30分後に、頭髪をリンスし、そして洗う。

乾燥させた後に、この頭髪はくしの通りが容易であり、そして非常に天然の明るいくりに染まる。

## 例64

次の組成の染髮用クリーム組成物を作る：

カルタレチン	2g
フレキサン	500
セチルアルコール	15g
セチル/ステアリアルアルコール- サルファートのナトリウム塩	4g
酸化エチレン15モルでオキシエ チレン化されたセチル/ステアリ ルアルコール	3g
ラウリルアルコール	5g
22 <sup>0</sup> ポーメランのアンモニア	1000
p-トルエン-ジアミン	0.28g
p-アミノフェノール	0.090g
m-ジアミノアニソールサルファ ート	0.05g

エチルアルコール、適量	650
香料	1.5g
水	全量を1000ccにする量

この組成物は軟化性化粧水として使用できる。

このローションを皮膚に適用した場合に、ローションは皮膚を軟化させ、そして好ましい香りを与える。

## 例66

次の組成物を作る：

ガフクエート	755	0.04g
グッドリツタケミカルスにより カルボポール940の名称で販 売されているカルボキシビニル 重合体		0.04g
エチルアルコール、適量		550
香料		0.8g
ヘキストによりポリエチレンジ リコール400の名称で販売さ れているエチレンオキシド重合 体 $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n\text{H}$ , $n=9$		1g
アラントイン		0.1g
水		全量を1000ccにする量

この組成物をアフターシェーブローションとし

レゾルシノール	0.250g
m-アミノフェノール	0.070g
エチレンジアミン-酒石酸	1g
重硫酸ナトリウム, $d=1.52$	1.2g
水	全量を1000gにする量

この組成物を染色クリームとして使用する。このクリーム20gを20容量強度の過酸化水素30gと混合する。クリームを得る、このクリームをくりに色の頭髪に適用する。

頭髪上にこのクリームを30~45分間保持した後、頭髪をリンスし、乾燥させる。

青白い光のくりに色の色合いが得られる。この頭髪は弾力があり、容易に形を整えることができ、ウェーブセットの持ちが良い。

## 例65

次の組成物を作る：

ガフクエート	755	0.02g
グッドリツタケミカルスにより カルボポール941 (CARBOPOL) の名称で販売されているカルボ キシビニル重合体		0.03g

て使用する。

この組成物はヒゲそり後の皮膚をなめらかにし、その柔軟さを持続させ、そして香りを与える。

## 例67

次の組成物を作る：

ガフクエート	755	0.1g
重合体28.29.30		0.1g
エチルアルコール、適量		600
香料		0.5g
水		全量を1000ccにする量

この組成物をアフターシェーブローションとして使用する。

ひげそりの後に皮膚に適用した場合に、このローションは皮膚をやわらかくする。

## 例68

次の組成物を作る：

ガフクエート	755	0.5g
重合体28.29.30		0.5g
セチル/ステアリアルアルコール- サルファートのナトリウム塩		2.6g
セチルアルコール		7.5g

酸化エチレン 1.5 モルでオキシ エチレン化されたセチルノステ アリアルアルコール	1.5 g
ラウリルアルコール	2.5 g
水	全量を 100 g にする量

この組成物を毛髪トリートメントクリームとして使用する。

このクリーム 30～50 g を清潔で、湿ったそしてタオルで乾かした頭髪に適用し、頭髪に十分に浸透させる。

この組成物を 15 分間、頭髪に保持し、次にリンスする。ぬれた頭髪はくしの通りが容易で、感触を柔かにする。

頭髪をウエーブセットし、フッドの下で乾燥させる。乾燥した頭髪は絶の感触を有する。光沢があり、形を彫へるのが容易であり、そしてウエーブセットは良好に長持ちする。

## 例 69

次の組成物を作る：

カルタレチン F 4	1.8 g
フレキサン 500	1.2 g

pH を乳酸で 8 に整える

水 全量を 100 g にする量

この組成物を湿った、汚れた毛に適用し、そこに十分に浸透させる。頭髪に組成物を 5 分間保持し、次にすすぐ。

このぬれた頭髪はくしの通りが容易で、カサを有することが見出される。

乾燥した頭髪は弾力があり、カサが有り、静電荷が無く、そして光沢がある。

この頭髪をウエーブセットした時に、このセットは良好に保たれる。

上記で特記した陽イオン性重合体の代りにオナマー (DNAMER) M (重合体 28-29-30 は 0.2 g の量である) と称される陽イオン性重合体を、および非イオン性表面活性剤の代りにアキボ (AXIPO) R L M 100 で販売されている僅かに陰イオン性の表面活性剤 2.5 g を使用し、pH を塩酸で 7.25 に整えて、上記したものと同一結果が得られる。

この例に特記した組成物において、以下の第 4

ラウリルアルコール 2 g

アトラス (ATLAS) により BRIJ 72 の名称で販売されている、酸化エチレン 2 モルでオキシエチレン化されたステアリアルアルコール 1.5 g

水 全量を 100 g にする量

pH 9

この組成物を毛髪トリートメントクリームとして使用する。

このクリーム 20～40 g を汚れて、湿った毛髪に適用する。頭髪に含浸させた後、組成物を 15～30 分間、毛髪上に保持し、毛を次に洗う。

ウエーブセットし、次に乾燥させた後に、この頭髪は弾力があり、そして形を彫へるのが容易である。ウエーブセットは良好に保たれる。

## 例 70

次の組成を有するシャンプーを作る：

28, 29, 30 で示される 陰イオン性重合体	0.4 g
K1 で示される陽イオン性重合体	0.5 g
TA-1 で示される非イオン性表面活性剤	1.0 g

表に記載のものを種々の重合体およびその他の成分の代りに使用しても、同じ結果が得られる。

特に、乾燥した毛髪が静電荷を有せずそしてこの性状は良好に保たれることが判る。

## 第4段 - シャンプー

例 番号	重 合 体				表 面 活 性		剤 量 比 (又は)		酸性又はアルカリ	
	陰イオン性	%	陽イオン性	%	剤	%	助 剤	%	pH	性 化 剤
71	ガントレッツ B8425	0.4	カルダレン	0.8	TA-1	15			8.5	NaOH
72	ガントレッツ B8425	0.5	G4	0.5	AST1214	20	ラウリン酸ジエタノールアミド	2	5	HOI
73	ガントレッツ B8425	1	KA Xb	0.25	アキボRLM100	10			9.6	NaOH
74	ガントレッツ B8425	0.5	AZA-1	0.5	TA-1	10			8	HOI
75	ガントレッツ B8425	0.5	PGR-1	0.75	TA-1	15			7	HOI
76	ガントレッツ B8425	0.5	メルグエート550 KA Xb	0.2 1	モノエタノール-アミンラウ リルエーテル-サルフェート	12			7.5	HOI
77	ガントレッツ B8425	0.4	KA Xb	0.60	セタチン105 スベシタル	10			9	NaOH
78	ガントレッツ B8425	0.6	KA Xb	0.6	サンドパン DTC	10			8.6	NaOH
79	ガントレッツ B8425	0.4	KA Xb	0.9	TA-2	15			9.8	NaOH
80	28.29.30	0.7	KA Xb	0.6	TA-1 ミラノール O2M	10 8			8.7	NaOH
81	28.29.30	0.8	KA Xb	0.6	TA-1	10			8	NaOH
82	ガントレッツ B8425	0.6	KA Xb	0.6	TA-1 TA-5	7.5 2.5			8.8	NaOH
83	ベルシコル E.5	0.1	KA Xb	0.6	マイボン4CT	15			8	NaOH
84	28.29.30	0.4	K 1s	0.7	スルファロン A7212 M50	10	ラウリン酸 ジエタノールアミド	2	8.1	HOI
85	フレキサン 150	0.8	カルダレンP4	0.6	エルファン 0546	15			6.5	HOI
86	アリストフレツクス A	0.5	KA Xb	0.8	ホステナー 8A8 30	10			7.5	HOI

## (第4段つづき)

例 番号	重 合 体				表 面 活 性		剤 量 比 (又は)		酸性又はアルカリ	
	陰イオン性	%	陽イオン性	%	剤	%	助 剤	%	pH	性 化 剤
87	ガントレッツ B8425	0.5	K Vc	0.75	TA-1	12			8	NaOH
88	ベルシコル E5	0.25	カルダレンP4	0.75	TA-1	15			5	HOI
89	ガントレッツ B8425	0.6	KA Xb	0.9	TA-1	12	ジベリン SO	0.1	8.6	NaOH
90	ガントレッツ B8425	0.4	KA Xb	0.6	AST1214	10	ラウリン酸 ジエタノールアミド	0.2	7.5	HOI
91	フレキサン 150	0.4	ヘルコセツト 57	0.6	AST1214	10			7	HOI
92	ウルトラホールド 8	0.6	JR125	0.25	AST1214	25			7.6	NaOH
93	レジン TV 242	0.6	JR125	0.25	アキボRLM100	8			8.5	HOI
94	ベルシコル E.5	0.6	JR125	0.2	TA-2	10			4	乳酸
95	28.29.30	0.6	JR125	0.25	トリメチル-セチル-アンモ ニウムブロミド	6			5.7	
96	シアナマー-A.370	0.6	JR400	0.25	セタチン105	10			8.7	NaOH
97	ガントレッツ B8425	0.6	JR400	0.2	トリメチル-セチル-アンモ ニウムブロミド TA-1	5 5			5.2	乳酸
98	ウルトラホールド 8	0.5	JR30M	0.4	アキボRLM100	10			7	
99	ベルシコル E.5	0.5	JR30M	0.5	L00	10			6	
100	28.29.30	0.5	ガフクエート754	1	エムピコール0091	10			8.9	
101	ベルシコル E.5	0.4	ガフクエート754	0.5	サンドパン DTC AC	10			8.6	NaOH
102	D.5	0.5	ガフクエート754	0.75	TA-5	15			8.6	NaOH
103	EMA1525	0.5	AZA-1	0.6	マイボン4CT	12			7.5	NaOH
104	ガントレッツ B8225	0.4	AZA-1	1	サンドパン DTC AC	12			7.2	NaOH

(第4表つづき)

例 番 号	重 合 体		界面活性		助 剤		酸性又はアルカリ 性化剤	
	陰イオン性	%	陽イオン性	%	助 剤	%	pH	性化剤
105	ハイダゲンF	0.5	AZA-1	0.8	セタチン105 スペシャル TA-1	12	8.5	
106	レジンTV242	0.5	AZA-1	0.5	アロモックスMOD	5	8	HCl
107	レタン425	0.2	AZA-4	0.5	LOO	15	8.9	
108	フレキサン150	0.5	AZA-5	0.5	ツウィーン20 TA-2	5	9.5	HCl
109	28.29.50	0.4	オナマーM	0.2	セタチン105 スペシャル	25	5.5	HCl
110	PA-4	0.5	K.I	0.5	スルファロンA7212 H50	12	7.5	HCl
111	ガントレッツE8425	0.4	K.I	0.6	リボプロテオールLK	10	7	HCl
112	シアナマーA570	0.4	K.I	0.6	LOO TA-1	4 5	9.2	NaOH
113	ガントレッツE8425	0.4	メルグエート550	0.5	TA-1	10	7	HCl
114	フレキサン150	0.4	K.IV	0.6	エルプアノ846	8	7.8	HCl
115	BMA 1525	0.4	K.IV	0.6	ツウィーン 20	10	9	NaOH
116	PA-5	0.5	K.IV	0.7	LOO	8	4.5	NaOH
117	レタン 425	0.2	K.Ia	0.6	エルプアノ846	10	7	HCl
118	28.29.50	0.4	Q-4	0.6	アキボRLM100	8	8.1	HCl
119	ハイダゲンF	0.5	K.IIb	0.6	アキボRLM100	12	5.2	HCl
120	PA-6	0.2	K.IIb	0.5	レムコパル 549	10	9	HCl
121	PA-7	0.55	K.IIb	0.5	ノラニウAM 20	10	5	NaOH
122	ガントレッツE8425	1	Q-4	0.2	TA-1	10	7.5	NaOH
125	シアナマーA570	0.5	K.IVa	0.5	サンドバンDTCAC	10	7	NaOH

(第4表つづき)

例 番 号	重 合 体		界面活性		助 剤		酸性又はアルカリ 性化剤	
	陰イオン性	%	陽イオン性	%	助 剤	%	pH	性化剤
124	28.29.50	0.2	カルタレタンF4	0.6	アムホテンシド0-B 2047	8	8	NaOH
125	ベルシコルE.5	0.55	K.Va	0.7	アキボRLM100	14	8	NaOH
126	PA-8	0.4	K.A.IIb	0.6	ソメパンML20	8	8.5	HCl
127	PA-8	0.4	K.A.IIb	0.6	アキボRLM100	8	5.7	HCl
128	ガントレッツE8225	0.4	K.A.IVb	0.7	サンドバンDIOAC	10	9.2	NaOH
129	26.13.14	0.5	K.IVb	0.7	エムコールE.607 TA-2	3 5	5	HCl
130	シアナマーA570	0.5	K.A.VIb	0.6	エルプアノ846	12	7	HCl
131	PA-9	0.5	K.A.VIb	0.6	レムコパル 549	10	4.5	NaOH
132	ハイダゲンF	0.55	K.A.IIb	0.9	メイボン40T	10	6.8	HCl
133	26.13.14	0.5	PD170	0.5	ツウィーン20	8	3	HCl
134	28.29.50	0.5	AZA-6	0.5	TA-1	10	7.5	HCl
135	ベルシコルE.11	0.6	AZA-7	0.6	アキボRLM100	10	7	HCl
136	ベルシコルE.5	0.4	PEI18	0.6	トリメチル-セチル-アンモニウム ブロミド	5	4	HCl
137	ガントレッツE8425	0.4	レタン 210	0.6	セタチン105 スペシャル	12	7.8	NaOH
138	28.29.50	0.4	レタン 220	0.6	セタチン105 スペシャル	12	9.1	NaOH
139	28.29.50	0.4	レタン 220	0.6	トリメチル-セチル-アンモニウム ブロミド	5	5.5	HCl
140	28.29.50	0.6	メルグエート100	0.1	サンドバンDTCAC	10	8	HCl
141	ベルシコルE.5	0.2	カトレックス	0.5	ホステプア-8A850	12	7	



(第4表つづき)

例 番 号	重 合 体				界面活性剤		防腐および(又は) 助 剤		酸性又はアルカリ 性 化 剤	
	陽イオン性	%	陽イオン性	%		%		pH		
142	レジソニウム 242	0.4	PD-170	0.25	プルロニク 62	8			9.4	NaOH
143	ペルシコル E.5	0.4	ポリマー-09	0.6	ABT1214	15			8	NaOH
144	フレキサン 500	0.4	ポリマー-08	0.6	ABT1214	15	コブタ ジエタノールアミド	2	7	NaOH
145	フレキサン 130	0.4	ポリマー-05	0.6	ABT1214	15			7.5	NaOH
146	28.29.30	0.4	ポリマー-07	1	AOE	15			6.5	HCl
147	ガントレッツ B8425	0.5	ポリマー-06	0.5	AES	15			7	NaOH
148	ガントレッツ B8425	0.5	ポリマー-010	0.5	ABT1214	15			6.5	HCl
149	リゲノスルホネート 0.10	0.4	E.10	0.6	TA-1	10			5	HCl
150	リゲノスルホネート 0.14	0.4	カルダレン F4	0.6	ABT1214	15			8	トリエタノール アミン

## 例 151

次の化合物を混合することにより、それ自体既知のやり方でシャンプーを作る：

グラフトされ且つ交叉結合した  
陽イオン性重合体 PGR1 0.6 g  
ガントレッツ B8425 0.4 g  
セタチン 105 スペシャル 15 g  
pH は水酸化ナトリウムで 8.5 に整える

水 全量を 100 g にする量

このシャンプーを毛髪に適用し、…分間休にすぐ。組成物 1 乃至 4.5 および 7.0 乃至 15.1 と同様、ぬれた毛髪のくしの通りは容易であり、乾燥した毛髪は光沢があり、静電荷を有せず、そして良好に保たれることが見出される。

## 例 152

次の組成を有するシャンプーを作る：

陽イオン性重合体 PGR1 0.5 g  
陽イオン性重合体 P3 0.5 g  
両性剤 1 5 g  
TA-1 5 g  
pH 8.5

## 水

全量を 100 g にする量

毛髪をシャンプーし、次にすすいだ後に、毛髪は静電荷を有せず、そして乾燥後も良好に保たれることが判る。

例 151 および 152 の組成物で、前記重合体 PGR1 の代りに、重合体 PGR-2、PGR-3 および PGR-4 乃至 PGR-17 を使用し、同様の結果が得られる。

## 例 153 ~ 158

「リンス」(rinses) と呼ばれる次のリンス用組成物を作る。水は全量を 100 g にするに十分な量である。

例	陰イオン性重合体	陽イオン性重合体	界面活性剤	量	pH	酸性又はアルカリ性
153	ガントレックZB425	E. Ia	TA-1	1.5	5	酒石酸
154	ガントレックZB425	E. Va	TA-1	0.6	7	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
155	28.29.30	E. Ia		0.5	8.6	トリエタノール-アミン
156	ガントレックZB425	カルダレンP4		1	7.5	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
157	28.29.30	メルグエー-ト550		0.4	8.2	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
158	ペルシコルE5	ガブクエー-ト755		0.6	8.3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

#### 例 1 6 0

次の髪用組成物を作る：

セチルアルコール	15 g
ナトリウムセチル／ステアリル-サルフェート	4 g
オキシエチレン化されたステアリルアルコール(酸化エチレン15セル)	3 g
ラウリルアルコール	5 g
重合体Q4	3 g
22°ポ-メ酸のア-ンモニ-ア	10 ml
メタ-ジアミノア-ニソ-ルサルフェート	0.048g
レゾルシノール	0.420g
メタ-アミノフェノール塩基	0.150g
ニトロ-メタ-フェニレンジアミン	0.085g
パラ-トルイレンジアミン	0.004g
トリロン(Trilon)Bの名称で販売されているエチレンジアミン-ナトリウム塩	1.000g
水	全量を100gにする量

この組成物50gを、フレキサン500の0.7%を含有する20%重量濃度の過酸化水素45gと混合する。

特開253-139734(74)

これらの組成物の各20gを清潔な、湿った、そしてタオルで乾かした毛髪に適用し、成分がすすいだ場合に、このぬれた毛髪はくしの通りが容易であり、乾燥した毛髪は弾力があり、形を整えるのが容易であり、そしてウェーブセットは良好に保たれることが見出される。

#### 例 1 5 9

次の組成物を作る：

重合体E. Ia	0.5 g
ペルシコルE. 11	0.4 g

pHは塩酸で8.4に整える

水 全量を100ccにする量

この組成物をウェーブセット用ローションとして使用する。

このローションを毛髪に含浸させた後に、毛髪を直径15〜50mmのローラーで巻き、次に外部から熱を適用して乾燥させる。ローラーを取りはずした後、良好に保持されているウェーブセットが得られ、この毛髪はさらに十分に艶感術を有せず、そしてしなやかである。

なめらかで、濃厚なクリームが得られる。これは心地よく運用でき、毛髪に良く浸透する。

組成物を毛髪上に50分間残しておいた後に、毛髪をすすぎ、ウェーブを付け、次に乾燥させる。毛髪は光沢があり、弾力があり、そしてカサ、ボリュウム等を有する。10.0%白毛の毛髪に対し、ブロードの色合が得られる。

#### 例 1 6 1 ~ 1 6 4

髪毛性シャンプーとして使用することを意図した次の組成物を作る：

例	性状 重合体	量 g	表面活性剤	量 g	pH	吸水性 カリ性化剤
161	P-COL	1	TA-1	0.2	7	NaOH
162	P-COL	0.4	重合体 KsXb	0.6	10	NaOH
163	P-COL	0.5	カルタレチン P4	0.5	10	NaOH
164	P-COL	0.6	メノグエート 550	0.4	10	NaOH

トリエタノールアミン pHを8にする適量  
水 全量を100gにする量  
このクリーム20～40gを清潔な、湿つたそ  
してタオルで乾燥させた毛髪に適用する。組成物を  
毛髪上に5分間保ち、次に毛髪をすすぐ。ぬれた  
毛髪はくしの通りが容易である。乾燥した毛髪は  
弾力があり、形を整えやすく、そしてウェーブセ  
ットを良く保つ。

例 166

#### トリートメントクリーム

次の組成物を作る：

カルタレチン P.8	1 g
ガントレッツ BB425	1 g
トリエタノールアミンでpH8に中和されたもの	
Brij 72	10 g

酒石酸 pHを5にする適量  
水 全量を100gにする量

このクリーム20～40gを清潔な、湿つた、そ  
してタオルで乾燥させた毛髪に適用する。組成  
物を毛髪上に5分間保持し、次に毛髪をすすぐ。

特開昭53-139734(75)

全量を100gにするに十分な量の水を加え、  
これらの組成物各20gを毛髪に適用し；組成物  
を毛髪上に20分間強しておき、すすぎ、次に乾  
燥させる。次の結果が見出される：

組成物161を脱色させた毛髪に適用し、灰色  
の色合いに染髪する；

組成物162を明るいブロードの毛髪に適用し、  
灰色の色合いに染髪する；

組成物163を明るいブロードの毛髪に適用し、  
灰色の色合いに染髪する；

組成物164を脱色させた毛髪に適用し、灰色  
の色合いに染髪する。

例 165

#### トリートメントクリーム

次の組成物を作る：

重合体 K.1a	0.5 g
重合体 28, 29, 50	0.5 g

トリエタノールアミンでpH8に中和

アトラスよりBrij 72の名称で販売  
されている、酸化エチレン2モルで  
オキシエチレン化されたステアリン  
アルコール 15 g

ぬれた毛髪はくしの通りが容易である。乾燥さ  
せた毛髪は弾力があり、形を整えやすく、そしてウ  
ェーブセットを良好に保つ。

例 167

#### ミルク

次の組成物を作る：

重合体 K.1a	1.5 g
ガントレッツ BB425	0.5 g

トリエタノールアミンでpH5.5に中和した  
もの

TA-1	0.5 g
AOBPO	4 g
コプラモノエタノールアミド	1 g

酒石酸 pHを5にする適量  
水 全量を100gにする量

このミルク20～40gを清潔な、湿つた、そ  
してタオルで乾燥させた毛髪に適用する。組成物  
を毛髪上に5分間保持し、次に毛髪をすすぐ。ぬ  
れた毛髪はくしの通りが容易である。乾燥毛髪は  
弾力があり、形を整えやすく、そしてウェーブセ

ットは良好に保持される。

## 例 168

次の組成物を作る：

カルタレン P 4	0.5 g
ペルシコル B. 5	0.2 g
ステアリン酸	9 g
ココナツ脂肪酸	0.8 g
トリエタノールアミン	4.5 g
純粋グリセリン	5 g

香料

pH 8

水

全量を 100 g にする量

シエーピングフォームとして使用するこの組成物を、上記組成物 10 容積%と推進用ガス 90 容積%を含有するエアロゾル容器に装入する。推進用ガスはフレオン (Freon) P 114 とフレオン 12 との 60/40 比の混合物である。

## 例 169

次の組成物を作る：

メルグエート 550	0.1 g
------------	-------

ハイダゲン P

0.2 g

ステアリン酸

9 g

ココナツ脂肪酸

0.8 g

トリエタノールアミン

4.5 g

純粋グリセリン

5 g

香料

pH 8

水

全量を 100 g にする量

この組成物はシエーピング (ひげそり) フォームを形成する。

かくして生成された組成物を、組成物 10 容積%および例 168 と同じ推進用ガス 90% の割合でエアロゾル容器に装入する。

すなわち、そしてひげそりの後に、皮膚が柔らかく、感度がなめらかであることが判る。

次の例は毛髪上において陽イオン性重合体と陰イオン性重合体とを一緒にすることよりなる本発明の塩化の 1 つを説明するものである。

## 例 170

次の 2 つの組成物を作る：

組成物 B<sub>1</sub>：

重合体 Ka Xb	1 g
-----------	-----

H<sub>2</sub>O で pH を 5 に整える

水

全量を 100 g にする量

この組成物は溶液を着色させる着色剤を含有する。

組成物 B<sub>2</sub>：

中和したガントレッツ E8425	0.6 g
------------------	-------

酸化エチレン 2.2 モルで C<sub>12</sub>~C<sub>14</sub> アルコールをオキシエチレン化することにより得られたエーテルの硫酸半エステルのナトリウム塩

pH を水酸化ナトリウムで 7.5 に整える

水

全量を 100 g にする量

この組成物は組成物を着色する着色剤および香料を含有できる。

予備シャンプー剤を構成する第 1 組成物 B<sub>1</sub> を毛髪に適用する；適用して数分後に、毛髪を水ですすぎ、次に組成物 B<sub>2</sub> でシャンプーする。すすぎ、乾燥させた後に、毛髪は柔らかい外観を有し、静電荷を有せず、そして良好に保持される。

## 例 171

次の組成物 B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub> を使用する以外は例 170 に記載のやり方に従う：

組成物 B<sub>1</sub>：

重合体 IVb	0.5 g
---------	-------

水

全量を 100 g にする量

組成物 B<sub>2</sub>：

フレキサン 500	0.5 g
-----------	-------

A8T 1214

10 g

pH 7

水

全量を 100 g にする量

例 170 に記載の結果と同様の結果が見出される。

## 例 172~177

下記の表 6 換は 2 段階法で使用できる別の組成物を例示するものである。下記の表 6 換に示された組成物の各部分は別々に作る。

第 1 部 20 g を適用する。これを毛髪上に数分間保持する。次に第 2 部 20 g をすすぎ後に適用する。

毛髪を十分にマツサージして、この混合物の均質化を確実にし、次にすすぐ。ぬれた毛髪はくしの通りが容易である。乾燥した毛髪は弾力があり、形を整えやすく、そしてウエーブセットは良好に保たれる。

例 178 ~ 184

下記の第7表に示された組成物の各部を作る。  
例 179 - 185 に相当する第1部 20g を適用し、毛髪上に成分を保持する。次にすすがずに、第7表の例 178 - 184 に相当する第2部 20g を適用する。

毛髪を十分にマツサージして、この混合物の均質化を確実にする。ぬれた毛髪はくしの通りが容易である。乾燥した毛髪は弾力があり、形を整えやすく、そしてウエーブセットは良好に保たれる。

第7表 毛髪の2段階処理

第1部	例 178	例 179	例 180	例 181	例 182	例 183	例 184
メルクエー100 重合体 G 5 オナマー M G-12 時間 pH 水、適量	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第2部	5.8 100g	5.8 100g	6.7 100g	6.7 100g	7.5 100g	7.5 100g	6.5 100g
第3部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第4部	7.5 100g	7.2 100g	7.5 100g	7.7 100g	7.7 100g	7.7 100g	5 100g
第5部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第6部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第7部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第8部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第9部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第10部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第11部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第12部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第13部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第14部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第15部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第16部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第17部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第18部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第19部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第20部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第21部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第22部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第23部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第24部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第25部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第26部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第27部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第28部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第29部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第30部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第31部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第32部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第33部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第34部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第35部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第36部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第37部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第38部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第39部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第40部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第41部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第42部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第43部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第44部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第45部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第46部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第47部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第48部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第49部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第50部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第51部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第52部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第53部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第54部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第55部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第56部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第57部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第58部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第59部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第60部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第61部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第62部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第63部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第64部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第65部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第66部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第67部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第68部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第69部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第70部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第71部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第72部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第73部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第74部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第75部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第76部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第77部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第78部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第79部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第80部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第81部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第82部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第83部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第84部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第85部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第86部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第87部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第88部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第89部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第90部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第91部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第92部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第93部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第94部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第95部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第96部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第97部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第98部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第99部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
第100部	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g

第6表 毛髪の2段階処理

第 1 部	例 172	例 173	例 174	例 175	例 176	例 177
重合体 E.1a	0.8g	-	-	5g	-	-
カルダレン F.8	-	0.8g	-	-	4g	-
G.4	-	-	0.8g	-	-	5g
TA-1	10g	10g	10g	-	-	-
酒石酸、適量	pH5.7	pH5.2	pH5.8	pH7.4	pH6.5	-
水、適量	100g	100g	100g	100g	100g	100g
					pH5.1	
第 2 部	0.8	0.8	0.8	-	-	-
20.29.30 トリエタノールアミンで pH8に中和したもの	-	-	-	1g	2g	1g
ガントツツ EB425	-	-	-	-	-	-
トリエタノールアミンで pH5.5に中和したもの	-	-	-	1g	1g	1g
TA-1	-	-	-	-	-	-
トリエタノールアミン適量	pH8	pH8	pH8	-	pH5	pH5.1
酒石酸、適量	-	-	-	pH5.1	100g	100g
水、適量	100g	100g	100g	100g	100g	100g

水 全量を100gにする量  
組成物B<sub>1</sub> :

レタン421 1g

pH 5

水 全量を100gにする量

前記のごとく、毛髪は良好に保たれ、くしは通りやすいことが判る。

例187-193

次の諸例は次表に示された第Ⅰ部および第Ⅱ部を指示順序で順次適用することよりなるシャンプー剤を説明するものである。

先ず第Ⅰに、ぬれた毛髪に第Ⅰ部を含浸させ、数分間待つてから毛髪をすすぎ次いで第Ⅱ部を適用し、毛髪に十分浸透させる。数分間(約10分間)待つてから、毛髪をすすぎ、次に乾燥させる。

処置したぬれた毛髪はくしの通りが容易であり、乾燥した毛髪は弾力があり、静電荷を有せず、そして良好に保たれる。

第8表 シャンプーの例

例番号	第Ⅰ部						第Ⅱ部					
	重合体	%g	界面活性剤	%g	pH	緩又は強基	重合体	%g	界面活性剤	%g	pH	緩又は強基
187	JR 400	0.5	ABT 1214	15	8.1		レジソTV 242	0.5	TA-1	10	5	
188	AZA-1	1	TA-2	10	7		ガントレッツ ES 425	0.5	アキボRLM 100	10	7	
189	KI	1	TA-1	10	6		ガントレッツ ES 425	0.5	"	10	7.5	
190	ポリミンP	1	TA-1	10	7	HOF	ガントレッツ ES 425	0.5	ABT1214	10	7	HOF
191	オナマーM	0.5	TA-1	10	7.5	NaOH	28.29.30	0.5	ABT1214	10	7	HOF
192	ポリ-(1-ブチル-4-ピコル-2-ピリジニウム)ブロミド	0.6	TA-1	10	6	NaOH	28.29.30	0.5	ABT1214	15	7	NaOH
193	カトレッツ	0.6	MyrJ 53	10	7.5		ガントレッツ ES 425	0.5	サンドペン OTO	8	7	

例 194

次の組成物を作る：

組成物 B<sub>7</sub>：

サンダーズ (Sandoz) によりカルタ  
レチン (Cartaretine) F4 の名称  
で販売されているアジピン酸/ジメ  
チルアミノ-ヒドロキシプロピル...  
ノジエチレントリ-アミン共重合体 0.8 g

ナショナルスターチによりレジ  
ン (Resin) 28, 29, 30 の名称で販  
売されている酢酸ビニル/クロトン  
酸/ビニル-ネオデカノエート三元  
重合体 0.8 g

(トリエタノールアミンで pH 8 にする)

TA-1 10.0g  
モノエタノールアミン pH を 9.5 にする適量  
水 全量を 100 ml にする量

組成物 B<sub>7</sub> の pH を適ひ、2 種の重合体の沈澱を防  
ぐ。

組成物 B<sub>8</sub>：

酒石酸 pH を 2.5 にする適量  
水 全量を 100 ml にする量

組成物 B<sub>7</sub> 20ml を適用し、毛髪をやわらかくそ

酒石酸 pH を 3 にする適量  
TA-1 1 g  
水 全量を 100 g にする量

組成物 B<sub>10</sub>：

5 重酸モノエタノールアミン 22 g  
pH 10.8  
水 全量を 100 g にする量  
pH B<sub>7</sub> + B<sub>10</sub> : 5.6

例 194 の組成物 B<sub>7</sub> および B<sub>8</sub> と同じ結果が得  
られる。

例 197

パーマネントウェーブ用に次の組成物を作る：

組成物 B<sub>11</sub>：

還元液

チオグリコール酸 5 g  
チオ乳酸 2 g  
22° ポーメットのアンモニア 4 g  
トリエタノールアミン 5.5 g  
カルタレチン F. 8 1 g  
香料

して美しくする。

数分間待つてから、組成物 B<sub>8</sub> を適用し、その  
間との 2 部が良く混合するように毛髪をマツサー  
ジする。これに 7 の pH を与え、この pH でこの 2 種  
の重合体が毛髪上に沈澱して存在する。

組成物を 10 分間毛髪上に保ち、次に毛髪を水  
ですすぎ、クエープを付け、次に乾燥させる。

乾燥した毛髪は強められていることが判る；こ  
の毛髪は弾力があり、光沢があり、そしてカサと  
ボリュームを有する。

例 195

カルタレチン F4 の代りに重合体 K. 18 を使用  
する以外は例 194 に記載の方法と同じ方法に従  
う。同じ結果が得られる。

例 196

次の組成物を作る：

組成物 B<sub>9</sub>：

カルタレチン F. 8 5 g  
ガントレッツ BB 4.25 1 g  
トリエタノールアミンで pH 5.5 に中和したもの

着色剤

水 全量を 100g にする量

組成物 B<sub>12</sub>：

定着液

臭化水素酸カリウム 9.5 g  
フレキサン 130 1 g

酒石酸 pH を 6.5 にする適量

香料

着色剤

水 全量を 100 g にする量

この還元液は敏感な毛髪に非常に容易に適用で  
き、毛髪中に深く浸透できる。

リンスした後、定着液を適用し、非常に効果な  
且つまた非常に規則正しいカールが形成される。

乾燥させた後に、この髪形は非常に良好に保持さ  
れる。

例 198 ~ 200

次の組成物を作る：

	例198	例199	例200
カルタレチン P. 8	1.5g	6g	1.5g
ガントレッツ BB 425	0.5	5g	0.5g
トリイソプロパノール アミンでpH 7.5に中和 されたもの			
TA-1	0.5g	5g	-
酒石酸、適量	pH 5	pH 5	pH 5
水、適量	100g	100g	100g

この組成物を凍結真空乾燥させる。

## 例 201

次の組成物に同じ方法を使用する：

カルタレチン P. 8	1.5 g
28.29.30	0.5 g
トリエタノールアミンでpH 8に中和 したもの	
水酸化ナトリウム	pHを9.9にする適量
水	全量を100 gにする量

この組成物を凍結真空乾燥させる。

使用時に、例198、200または201の凍結真空乾燥物0.5 gを水25 g中に入れ、毛髪に

適用する。このやり方で処置され、次に乾燥された毛髪は弾力があり、良好に保持される。

例199の凍結真空乾燥物0.12 gを水25 g中に入れ、毛髪に適用する。同様の結果が見出される。

## 例 202 ~ 206

次例は先ず陰イオン性重合体と陽イオン性重合体との複合体を形成し、次にこれを転移と定着とを可能にする助剤により毛髪に適用することとなる本発明の要法を説明するものである。

## 例 202

次の組成物を作る：

重合体G-12のクロライドをアリストフレックス (Aristoflex) A の名称で販売されている重合体と混合させることにより生成する生成物であつて、この2種の重合体が化学直鎖的割合で存在する複合体1 gをアキボ (AKYPO) RLM 100 の名称で販売されている界面活性剤15 gと混合する。pHを水酸化ナトリウムで8に整え、水を加えて組成物を100 gにする。この組成物用の香

料および着色剤をまた加える。かくして生成された組成物を毛髪に適用し、毛髪にこれを含浸させる。リンスし、乾燥させた後に毛髪は良好に保たれる。同様の結果が次の組成物を適用することにより得られる：

第 9 表

例	陰イオン性 重合体	陽イオン性 重合体	% g	界面活性剤	%	pH	酸又は 塩基
203	28.29.30	G-4	0.9	アキボRLM 100	10	8.2	NaOH
204	カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩	重合体G-2のクロライド	1	ABT 1214	12	5	HCl
205	フレキサン 500	G-4	1	ABT 1214	25	7.5	NaOH
206	フレキサン 500	G-4	1.5	ABT 1214	15	7.8	NaOH

## 例 207 ~ 209

次の組成物（第10表）を常法により使つた、タオルで乾した毛髪に適用することにより、良好に水得らし、粉つぼさを全く示さないウエーブセ

ットが得られる。

第 10 表

例	陰イオン性 重合体	% g	陽イオン性 重合体	% g	界面活性剤	アルコール濃度、d°	pH
207	ガントレッツ BB 425	1	ガフクエート 754	1	エチルアルコール	10°	8.5
208	"	1	E 1 a	1	"	70°	9.2
209	"	1	カルタレチン F 8	1	"	10°	8.9

100 gにするに十分な量の水を加える。

## 例 210 ~ 212

次の第11表に示した組成物を作る：



例	配合体			表面活性剤	g	pH	中性又はアルカリ性化剤
	陰イオン性	陽イオン性	g				
213	28.29.30	0.4	K 1a	0.6	DMC/MCA	8	HCl
214	28.29.30	0.4	K 1a	0.6	スタイボン AMBIS デヒトンAB 50	8	HCl
215	28.29.30	0.4	K 1a	0.6	TMホテール	10	HCl
216	ガントレック BB425	0.2	KA Xb	0.3	デリフット 160	10	HCl
217	ガントレック BB425	0.4	KA Xb	0.6	トキシックス DM TA-1 14	5	HCl

第 11 表

例	陰イオン性 配合体	g	陽イオン性 配合体	g	表面活性剤	g	溶 媒	pH
210	ガントレック BB425	1	カルダレチン PB	1			100 エチル アルコール	8.9
211	28.29.30	0.5	カルダレチン PB	0.5	TA-1	0.550 <sup>0</sup> エチル アルコール		9.5
212	P3	0.25	カルダレチン PB	0.5				9.5

特開昭53-139734(81)

これらの各組成物を爪に適用し、乾燥させた後（数分間を要する）、爪は強くなっていることが判る。

例 215 ~ 217

次表に示した組成を有するシャンプーを作つた：

これら各種のシャンプーの1つを毛髪に含浸させ、数分間待たせた後に毛髪をすすぐ。

ぬれた毛髪はくしの通りが容易であり、美しい光沢を有し、べとべとしない。

乾燥した毛髪は光沢があり、静電荷を有せず、そして良好に保たれる。

代理人 浅 村 昭

# 手続補正書(方式)

昭和53年6月7日

特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

昭和53年特許第2976号

## 2. 発明の名称

角質処理用組成物

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所  
氏名  
(名称) コレアル

## 4. 代理人

住所 甲100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビルディング331  
電話 (211) 3651(代表)  
氏名 (6669) 浅村 皓

## 5. 補正命令の日付

昭和53年5月30日

## 6. 補正により増加する発明の数

## 7. 補正の対象

明細書 請求項(特許請求の範囲)  
(但し137頁から395頁不都合  
現様式でいえば137頁から397頁に該当)

## 8. 補正の内容

別紙のとおり



IDS REF



ES



FOR

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-506123

(43) 公表日 平成11年(1999) 6月2日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 401/04	2 4 1	C 0 7 D 401/04	2 4 1
A 6 1 K 31/495	A E D	A 6 1 K 31/495	A E D
31/505	A A M	31/505	A A M
31/535	A A B	31/535	A A B
C 0 7 D 401/14	2 4 1	C 0 7 D 401/14	2 4 1

審査請求 有 予備審査請求 有 (全183頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-531429  
 (86) (22) 出願日 平成9年(1997) 2月27日  
 (85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 9月8日  
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 7 / 0 0 9 9 5  
 (87) 国際公開番号 W O 9 7 / 3 2 8 7 3  
 (87) 国際公開日 平成9年(1997) 9月12日  
 (31) 優先権主張番号 9 6 0 5 0 2 7 . 3  
 (32) 優先日 1996年3月9日  
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 ファイザー・インク  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017, ニューヨーク, イースト・フォーティセカンド・ストリート 235  
 (72) 発明者 ブル, デーヴィッド・ジョン  
 イギリス国 ケント シーティー13・9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ  
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノキサリンジオン類

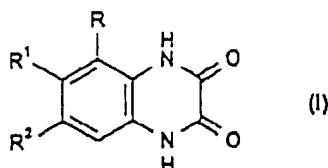
## (57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1~3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、-COOH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>(O)

、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシまたはhetで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、プロモ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルから選択され；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルキレンであり；pは0、1または2である)を有する化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩を、このような化合物の製造、それらを含む組成物、それらの使用並びにそれらの合成で用いられる中間体と一緒に提供する。該化合物は、急性神経変性障害および慢性神経障害を治療するためのNMDA受容体アンタゴニストとして有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、－COOH、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、－CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシ、－COOH、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、－CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－NR<sup>3</sup>NR<sup>4</sup>、－S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－SO<sub>2</sub>(アリール)、－SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシまたはh e tで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルキルから選択され；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立してHおよびC<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>アルキレンであり；

p は0、1または2であり；

Rおよび「het」の定義で用いられる「アリアル」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキルおよび $-NR^3R^4$ からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1-C_4$ ) アルキル、アリアル、アリアルアルキル、 $het^1$ および $het^1$  ( $C_1-C_4$ ) アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および／または「het」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「het」の定義で用いられる「het<sup>1</sup>」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1-C_4$ アルキル置換基で置換される)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

2. Rが、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリアルおよびhetからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合によ

り、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたは *h e t* で置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである請求項1に記載の化合物。

3.  $R^3$ が、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよび *h e t* からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記  $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたは *h e t* で置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1または2に記載の化合物。

4.  $R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立して、Hおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. 「アリール」が、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. 「*h e t*」が、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-NR^3R^4$ およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル

## 基ま

たはピラジニル基の環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されている請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

7. Rが、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、プロモ、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロプ-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前



記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シク

ロベンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

8. Rが、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4-(2-ヒドロキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

ル-4-イル、

3-ベンジルオキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-プロモ-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-カルボキシプロ-1-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-カルボキシピリジン-5-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロヘキシルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロペンチルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロプロピル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジ(メトキシメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イル、

3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジフェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシカルボニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-フェニルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルチアジアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-[プロプ-1-イル]-1H-ピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピラジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリ

アゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリダジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(チエン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-モルホリノメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,  
4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メ  
チル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

1-アリルテトラゾール-5-イル、  
1-ベンジルテトラゾール-5-イル、  
1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、  
1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、  
1-エチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)テトラゾール-5-イル、  
1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、  
1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、  
1-(2-メトキシエチル)テトラゾール-5-イル、  
1-メチルテトラゾール-5-イル、  
1-(2-フェニルエチル)テトラゾール-5-イル、  
1-フェニルテトラゾール-5-イル、  
1-(プロプ-2-イル)テトラゾール-5-イル、  
1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラゾール-5-イル、  
ピリジン-2-イル、  
ピリジン-3-イル、  
ピリジン-4-イル、  
ピリミジン-2-イルまたは  
ピリミジン-5-イル

である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

9. Rが、



- 1 - (3-ヒドロキシプロピル) テトラゾール-5-イル、  
 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、  
 1 - (2-ヒドロキシエチル) -5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、  
 3-メチル-5 - (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-メチル-5 - (ピリジン-3-イルメチル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5 - (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5 - (キノリン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、  
 3-メトキシメチル-5 - (キノリン-6-イル) -4H-1, 2, 4-トリ

アゾール-4-イルまたは

- 3 - (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

である請求項1に記載の化合物。

10.  $R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、クロロおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択される請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

11.  $R^1$  および  $R^2$  がそれぞれクロロである請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

12. (i)  $R$  が1 - (3-ヒドロキシプロピル) テトラゾール-5-イルであり、 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(ii)  $R$  が4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(iii)  $R$  が1 - (2-ヒドロキシエチル) -5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$  がクロロであり、そして  $R^2$  がクロロである；

(iv)  $R$  が3-メチル-5 - (ピリジン-3-イル) -4H-1, 2, 4-トリ

リアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(v)  $R$ が3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vii)  $R$ が3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(viii)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がメチルである；

(ix)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,

4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がメチルであり、そして $R^2$ がクロロである；

(x)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；または

(xi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである請求項1に記載の化合物；または

そのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩。

13.  $R$ -( $-$ )-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩である請求項1に記載の化合物。

14. R-( )-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンナトリウム塩である請求項1に記載の化合物。

15. 請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

16. 薬剤として用いるための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物。

17. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによる疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用。

18. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項17に記載の使用。

19. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷の治療用薬剤の製造のための、請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに

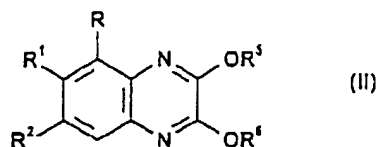
記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用。

20. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を、有効量の請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物でまたはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法。

21. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項20に記載の方法。

22. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を、有効量の請求項1～14のいずれか1項および請求項15それぞれに記載の式(I)を有する化合物でまたはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法。

## 23. 式

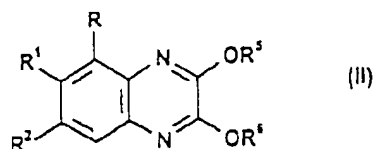


(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求項1に記載の式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して請求項1に記載の式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)を有する化合物。

24. R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルおよびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3,4-ジメトキシフェニル)である請求項23に記載の化合物。

25. R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が請求項1に定義の通りである請求項1に記載の式

(I)を有する化合物の製造方法であって、式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、この請求項で式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)を有する化合物の酸性または塩基性加水分解を含み、場合により、引続き式(I)の化合物をその薬学的に許容しうる塩へ変換する上記方法。

26.  $R^5$ および $R^6$ が、それぞれ独立して、 $C_1-C_4$ アルキルおよびベンジルであって、場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1~3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_1-C_6$ アルキレン、 $CH$  (フェニル)、 $CH$  (4-メトキシフェニル) または  $CH$  (3, 4-ジメトキシフェニル) である請求項25に記載の方法。

27. 反応を、式(II)を有する化合物の酸性加水分解によって行う請求項25または26に記載の方法。

28.  $R$ が、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリアル基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1~3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリアル基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシおよび *h e t* からそれ

ぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2$  (アリール)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたは *h e t* で置換されていて、そして前記 $C_2-C_4$ アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；

$R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、 $H$ 、フルオロ、クロロ、ブromoおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択され；

$R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立して $H$ および $C_1-C_4$ アルキルから選択される

かまたは、一緒になった場合、 $C_5-C_7$ アルキレンであり；

pが0、1または2であり；

Rおよび「het」の定義で用いられる「アリアル」が、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキルおよび $-NR^3R^4$ からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1-C_4$ ) アルキル、アリアル、アリアルアルキル、 $het^1$ および $het^1$  ( $C_1-C_4$ ) アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて；そして「het」の定義で用いられる「het<sup>1</sup>」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、

イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1-C_4$ アルキル置換基で置換される請求項1に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## キノキサリンジオン類

本発明は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体の選択的アンタゴニストである2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン誘導体に関する。更に詳しくは、本発明は、5-ヘテロアリール-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン誘導体、およびこのような誘導体の製造、それらを含む組成物、それらの使用およびそれらの合成で用いられる中間体に関する。

L-グルタミン酸は、興奮性アミノ酸系神経伝達物質であり、脳におけるその生理学的役割は4個の受容体との相互作用を伴い、それらの内3個は、選択的アゴニストに関してNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)、AMPA (2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸) およびカイネートと称される。第四の受容体は、代謝調節型受容体と称される。グルタミン酸の結合部位の他に、NMDA受容体は、解離性麻酔薬 (例えば、ケタミン)、ポリアミン (例えば、スベルミン)、グリシンおよび若干の金属イオン (例えば、 $Mg^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ ) に対する高親和性結合部位を有する。NMDA受容体は、活性化するのにグリシンを結合する絶対的必要条件を有するので、グリシンアンタゴニストは機能性NMDAアンタゴニストとして作用する。

脳梗塞部位において、無酸素は、例えば、異常に高い濃度のグルタミン酸を放出させる。これは、NMDA受容体の過刺激をもたらし、ニューロンの変性および死を引き起こす。このように、NMDA受容体アンタゴニストは、*in vitro* および *in vivo* でグルタミン酸の神経毒作用を阻止することが示されており、NMDA受容体活性化が重要であると考えられるいずれの病理学的状態の治療および/または予防においても有用でありうる。このような状態の例には、発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血、完全虚血 (心停止後) および脳または脊髄に対する外傷性頭部損傷などの結果による急性神経変性障害が含まれる。更に、NMDAアンタゴニストは、老年痴呆、パーキンソン病およびアルツハイマー病などの若干の慢性神経障害を治療する場合に用いることができる。それらは、網膜お

よび黄斑変性のように末梢神経機能が損なわれた状態においても用いることがで

きる。

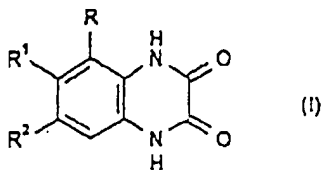
更に、NMDAアンタゴニストは、鎮痙薬および抗不安薬活性を有することが示されており、したがって、癲癇および不安を治療するのに用いることができる。NMDAアンタゴニストは、アルコールに身体的に依存した動物の禁断症状の作用を減衰させることもでき (K.A. グラント (Grant) ら, J. Pharm. Exp. Ther., 260, 1017 (1992))、したがって、NMDAアンタゴニストは、アルコール嗜癖および痛みの治療においても用いることができる。NMDAアンタゴニストは、聴覚障害 (例えば、耳鳴)、片頭痛および精神医学的障害の治療においても有用でありうる。

EP-A-0572852号は、神経変性疾患および中枢神経系の神経毒性障害の治療に有用なピロール-1-イル置換2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン誘導体を記載している。

EP-A-0556393号は、グルタミン酸受容体拮抗活性、特に、NMDA-グリシン受容体およびAMPA受容体拮抗活性を有するイミダゾリル-またはトリアゾリル置換2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン誘導体を特に記載している。しかしながら、そこには、5-トリアゾリル置換化合物は具体的に記載されていない。

本化合物は、NMDA (グリシン部位) 受容体の強力なアンタゴニストである。更に、それらは、それらが親和性を有するとしても僅かしかないAMPA受容体に対するのと比較して、NMDA (グリシン部位) 受容体に対して極めて選択的なアンタゴニストである。

本発明は、式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合



している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、これらの基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシおよびh e t からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキルオキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2$  (アリール)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはh e t で置換されていて、そして前記 $C_2-C_4$ アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、プロモ、 $C_1-C_4$ アルキルおよびハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキルから選択され；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立してHおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_3-C_7$ アルキレンであり；

pは0、1または2であり；

Rおよび「h e t」の定義で用いられる「アリール」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキルおよび $-NR^3R^4$ からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「h e t」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合

によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1-C_4$ ) アルキル、アリール、アリールアルキル、 $het^1$ および $het^1$  ( $C_1-C_4$ ) アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または「 $het$ 」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「 $het$ 」の定義で用いられる「 $het^1$ 」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1-C_4$ アルキル置換基で置換される)

を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

上の定義において、「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味し、そして3個またはそれ以上の炭素原子を有するアルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基、および4個またはそれ以上の炭素原子を有するアルケニル基は、直鎖または分岐状鎖でありうる。

「 $C_1-C_4$ アルキル」という定義は、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、第二ブチル基および第三ブチル基を包含する。

「 $C_1-C_4$ アルコキシ」という定義は、対応するアルコキシ基を包含する。

$R$ が5員環ヘテロアリール基である場合、この定義は、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリルおよびテトラゾリルを包含する。

$R$ が6員環ヘテロアリール基である場合、この定義は、特に、2-, 3-および4-ピリジニル、3-または4-ピリダジニル、2-, 4-または5-ピリミジニルおよび2-ピラジニルを包含する。

「 $het$ 」がベンゾ縮合ヘテロアリール基である場合、これは、そのヘテロア

リールによってまたは「h e t」基のベンゾ縮合部分によって分子の残りの部分に対して結合してよい。

好ましくは、Rは、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよびh e t からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはh e t で置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである。

更に好ましくは、Rは、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよびh e t からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはh e t で置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである。

なお一層好ましくは、Rは、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、プロモ、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシ

フェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロプ-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである。

Rの例には、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-

4-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4-(2-ヒドロキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジルオキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-プロモ-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-カルボキシプロプ-1-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-カルボキシピリジン-5-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-5-メチル-4H-1, 2,  
4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロヘキシルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1  
, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロペンチルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1  
, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロプロピル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イ  
ル、

3, 5-ジ(メトキシメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル  
、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-(N, N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H  
-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリ  
アゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチ  
ル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H  
-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジフェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2,  
4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリ  
アゾール-4-イル、

3-エトキシカルボニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾー  
ル-4-イル、

3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-  
イル、

3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾー  
ル-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-  
イル、

3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4  
-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾ

ール-4-イル、

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4

H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-フェニルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-



ル-4-イル、

3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1,

2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-[プロプ-1-イル]-1H-ピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピラジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-4-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリダジン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリミジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(チエン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-モルホリノメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

1-アリルテトラゾール-5-イル、

1-ベンジルテトラゾール-5-イル、

1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、

1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、

- 1-エチルテトラゾール-5-イル、
- 1-(2-ヒドロキシエチル)テトラゾール-5-イル、
- 1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、
- 1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、
- 1-(2-メトキシエチル)テトラゾール-5-イル、
- 1-メチルテトラゾール-5-イル、
- 1-(2-フェニルエチル)テトラゾール-5-イル、
- 1-フェニルテトラゾール-5-イル、
- 1-(プロプ-2-イル)テトラゾール-5-イル、
- 1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラゾール-5-イル、

ピリジン-2-イル、  
 ピリジン-3-イル、  
 ピリジン-4-イル、  
 ピリミジン-2-イルおよび  
 ピリミジン-5-イルが含まれる。

最も好ましくは、Rは、

- 1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、
- 4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、
- 1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、
- 3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、
- 3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、
- 3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、
- 3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたは

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルである。

好ましくは、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、クロロおよび $C_1-C_4$ アルキル、具体的にはメチルまたはエチルから選択される。

最も好ましくは、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれクロロである。

好ましくは、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立して、Hおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される。最も好ましくは、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれメチルである。

好ましくは、「アリアル」は、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個また

は2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する。

「アリアル」の例には、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニルおよび4-トリフルオロメチルフェニルが含まれる。

好ましくは、「het」は、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-NR^3R^4$ およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基の環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されている。

「het」の例には、チエン-2-イル、1-メチルピロール-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、3-(プロプ-1-イル)

ー1H-ピラゾール-5-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、ピリダジン-4-イ

ル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルが含まれる。

式(I)を有する化合物の薬学的に許容しうる塩には、それらの酸付加塩および塩基塩が含まれる。

適当な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成され、そして例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩である。

適当な塩基塩は、無毒性塩を形成する塩基から形成され、そして例は、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩およびトリエタノールアミン塩である。

適当な塩の論評については、ベルゲ (Berge) ら, J.Pharm.Sci., 66, 1-19 (1977) を参照されたい。

式(I)を有する化合物は、1個またはそれ以上の不斉炭素原子を有することがあり、したがって、2種類またはそれ以上の立体異性体で存在しうるし、またはそれは互変異性体として存在しうる。本発明は、式(I)を有する化合物の個々の立体異性体および互変異性体並びにそれらの混合物を包含する。

ジアステレオ異性体の分離は、慣用的な技法によって、例えば、式(I)の化合物またはその適当な塩若しくは誘導体の立体異性体混合物の分別結晶、クロマトグラフィーまたは高性能液体クロマトグラフィーによって行うことができる。式(I)の化合物の個々の鏡像異性体は、対応する光学的に純粋な中間体から、または適当なキラル支持体を用いる対応するラセミ体の高性能液体クロマトグラフィーまたは対応するラセミ体と適当な光学活性酸若しくは塩基との反応によって形成されたジアステレオ異性体塩の分別結晶などによる分割によって製造することもできる。

式(I)を有する若干の化合物は、アトロプ異性体として知られる特別な立体異性体の形で存在しうる。アトロプ異性体は、単結合での回転が妨げられるかまたは極めて遅くなるためにのみ分離することができる異性体である(“Advanced

Organic Chemistry”, 第3版, ジェリー・マーチ(Jerry March), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(John Wiley and Sons)(1985)を参照されたい)。それらは、前の段落で記載されたような慣用法によって分離することができる。本発明は、式(I)を有する化合物の個々のアトロプ異性体およびそれらの混合物を包含する。

式(I)を有する化合物の好ましい例は、

(i) Rが1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(ii) Rが4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(iii) Rが1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(iv) Rが3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト

リアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(v)  $R$ が3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vii)  $R$ が3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(viii)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がメチルである；

(ix)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がメチルであり、そして $R^2$ がクロロである；

(x)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；または

(xi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロであるもの；または

それらのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩である。

式(I)を有する特に好ましい化合物は、

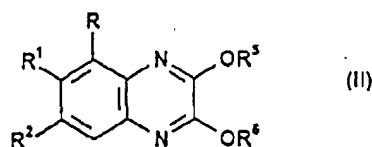
(i)  $R = (-) - 6, 7$ -ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩および

(ii)  $R = (-) - 6, 7$ -ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3



ーピリジル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオンナトリウム塩である。

式 (I) の化合物は全て、式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、式 (I) の化合物について前に定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式 (I) を有するキノキサリンジオンを与えることができる1個または複数の基である)

を有する化合物の酸性または塩基性加水分解によって製造することができる。このような1個または複数の基は慣用的であり、そして適当な例は当業者に周知であろう。

好ましくは、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル（好ましくは、メチルまたはエチル）およびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれ

ぞれ独立して選択される1~3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、CH（フェニル）、CH（4-メトキシフェニル）またはCH（3, 4-ジメトキシフェニル）である。

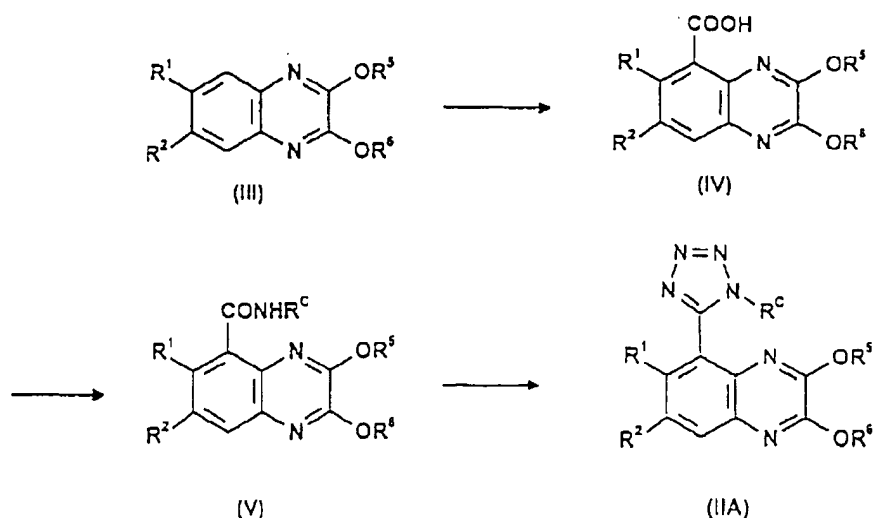
好ましくは、その反応は、式 (II) を有する化合物の酸性加水分解によって行われる。

典型的な手順では、式 (II) の化合物を、適当な酸、例えば、塩酸などの鉱酸の水溶液で、場合により適当な有機補助溶剤、例えば、1, 4-ジオキサン の存在下において処理する。その反応は、通常、その混合物を1種類または複数の溶媒の還流温度まで加熱することによって行われる。

式 (II) を有する中間体は、例えば、下記のような種々の慣用法によって製造することができる。

(a) Rが置換テトラゾール-5-イル基である式(II)を有する化合物は、スキームIで示された経路によって製造することができる。

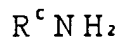
スキーム I



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、式(II)の化合物について前に定義の通りであり、そして $R^c$ は、式(I)の化合物のRについて前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順において、式(III)の化合物を、適当な溶媒、例えば、テトラ

ヒドロフラン中において適当な塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミドで最初に脱プロトン化した後、得られたカルボアニオンを二酸化炭素で処理する。得られた式(IV)を有するカルボン酸を、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中において塩化オキサリルおよび触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを用いて対応する酸塩化物に変換した後、これを、式

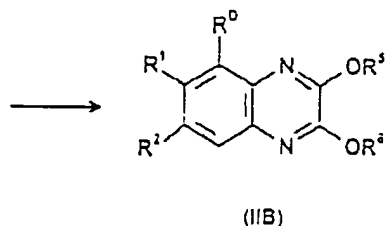
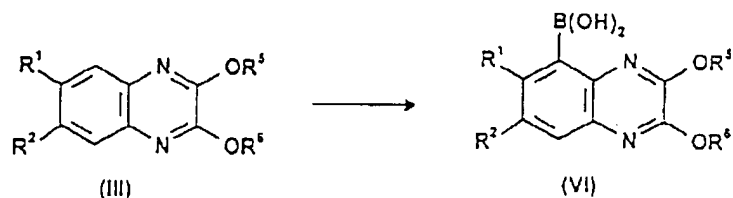


を有するアミンを用いる現場での処理によって式(V)を有する第二アミドに変換する。

式(V)を有するアミドを、最初に適当な溶媒、例えば、トルエン中において五塩化リンで処理し、そして得られた中間体をアジ化トリメチルシリルと現場で反応させて、式(IIA)を有する化合物を与える。

(b) Rが、場合によりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリアル基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である式(II)を有する化合物は、スキームIIで示された経路によって製造することができる。

スキームII



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は、式(II)の化合物について前に定義の通りであり、そして $\text{R}^0$ は、式(I)の化合物のRについて前に定義のように、場合に

よりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリアル基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である。

典型的な手順において、式(III)の化合物を、上の方法(a)で記載のように最初に脱プロトン化した後、ホウ酸トリメチルを用いて現場で処理し、続いて処理中に酸加水分解して、式(VI)を有するホウ酸を与える。次に、これを式



(式中、Xは、プロモ、ヨードまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシであり、そして $\text{R}^0$ は上に定義の通りである)

を有する化合物と、適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)の存在下および適当な条件下で反応させて、式(IIB)を有する化合物を与える。

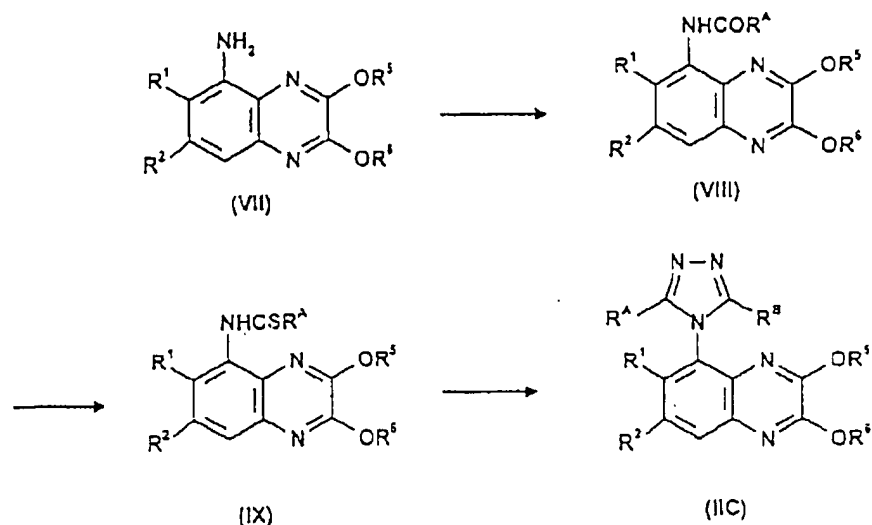
(c) Rが、場合により4-置換された4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である式(II)を有する化合物は、式(V)を有する化合物を、適当な溶媒、例えば、トルエン中において五塩化リンで最初に処理した後、適当な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下においてホルミルヒドラジンをを用いて現場で得られる中間体の反応によって製造することができる。

(d) Rが、1-または2-（場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である式(II)を有する化合物は、R<sup>c</sup>がHである式(V)を有する化合物を、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)ホルムアミドジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)アセタール、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し、得られた中間体ホルムアミジンとヒドラジンとを、適当な酸、例えば、酢酸の存在下において反応させた後、得られた5-(1H-および2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-置換キノキサリンの互変異性体混合物を、適当な溶媒、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中において最初に適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムで処理し、続いて適当な場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルハライド（例えば、N-メチル置換生成物を与えるヨードメタン）で処理することによって製造することができる。

得られた1-および2-（場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル）-置換-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル生成物の混合物は、慣用法、例えば、クロマトグラフィーによって分離することができる。

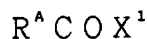
(e) Rが、場合により置換された1, 2, 4-トリアゾール-4-イル基である式(II)を有する化合物は、スキームIIIで示された経路によって製造することができる。

## スキームIII



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして $R^A$ および $R^B$ は、それぞれ独立して、Hまたは式 (I) の化合物のRについて前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順において、式 (VII) を有する5-アミノキノキサリンと、式



(式中、 $X^1$ は適当な脱離基、例えば、クロロまたはプロモである)

を有する化合物とを、適当な溶媒、例えば、トルエンまたはジクロロメタン中において、場合により適当な酸受容体、例えば、ピリジンの存在下において反応させて、式 (VIII) を有するアミドを与える。

式 (VIII) を有するアミドは、適当な溶媒、例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン中において2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン (Lawesson's) 試

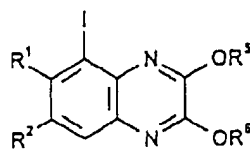
薬)を用いる処理によって式 (IX) を有するチオアミドに変換することができる。

式 (IX) を有するチオアミドは、酸化水銀 (II)、場合により乾燥剤、例えば、4 Åモレキュラーシーブおよび適当な溶媒、例えば、n-ブタノールの存在下において、式



を有する化合物を用いる処理によって式 (IIC) を有する化合物に変換することができる。

(f) Rが、場合によりベンゾ縮合した／置換された5員または6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリン環に結合している基である式 (II) を有する化合物は、式



(X)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、式 (II) の化合物について前に定義の通りである)

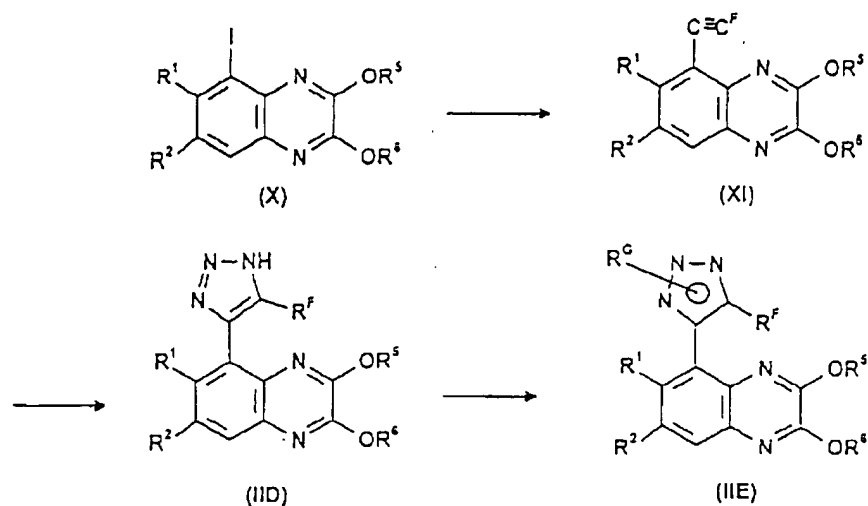
を有する化合物を、適当な条件下において適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O)の存在下で、式



(式中、 $X^2$ は、 $Sn(C_1-C_4アルキル)_3$ 、 $ZnCl$ 、 $ZnBr$ 、 $ZnI$ または $-B(OH)_2$ であり、そして $R^E$ は、Rについてこの方法に定義の通りである)を有する化合物とカップリングさせることによって製造することができる。

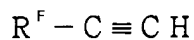
(g) Rが、場合により置換された1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基である式 (II) を有する化合物は、スキームIVで示された経路によって製造することができる。

## スキームIV



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、式 (II) の化合物について前に定義の通りであり、そして $R^F$ はHであるし、または $R^F$ および $R^G$ は、それぞれ独立して、式 (I) の化合物のRについて前に定義の適当な置換基である。

典型的な手順では、式 (X) を有する5-ヨードキノキサリンを、例えば、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、ヨウ化銅 (II) およびトリエチルアミンを用いる適当な条件下において、式



を有するアセチレンとカップリングさせる。次に、製造された式 (XI) を有する化合物をアジ化トリメチルシリルと反応させて、式 (IID) を有する化合物を与え、これは、慣用法によって、例えば、 $R^G$ が $C_1-C_4$ アルキルである場合、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムを用いて式 (IID) の化合物を最初に脱プロトン化した後、 $C_1-C_4$ アルキルハライド、例えば、ヨードメタンと反応させることによって式 (IIE) を有する化合物に変換することができる。式 (IIE) を有する化合物の1-、2-および3-置換-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル異性体の混合物が得られたところで、これらを慣用法、例えば、クロマトグラフィーによって分離できる。

式 (I) または (II) を有する若干の化合物を、慣用法によって、例えば、官

能基相互変換技術によって式 (I) または (II) を有するもう一方の化合物にそれぞれ変換できることは理解されるであろう。

上の反応および前述の方法で用いられる新規出発物質の製造はいずれも慣用的であり、そしてそれらの性能または製造に適当な試薬および反応条件、並びに所望の生成物を単離する手順は、文献前例、およびその実施例および製造例に関して当業者に周知であろう。

式 (I) を有する化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩または塩基塩は、式 (I) を有する化合物および適宜、所望の酸または塩基の溶液を一緒に混合することによって容易に製造できる。その塩は、溶液から沈澱し且つ濾過によって集めることができるしまたは溶媒の蒸発によって回収できる。

NMDA 受容体のグリシン部位に対する式 (I) の化合物およびそれらの塩の結合親和性は、*Brit. J. Pharm.*, 104, 74 (1991) で記載のように、ラット脳膜からの選択的グリシン部位放射性リガンドを置換するそれらの能力を試験することによって測定できる。この方法の変法において、十分に洗浄された膜タンパク質を、トリス-酢酸緩衝液 (pH 7.4) を用いて [ $^3$ H] - L - 689,560 (*Mol. Pharmacol.*, 41, 923 (1992)) と一緒に 90 分間インキュベートする。放射性リガンドの置換は、一定範囲の試験化合物濃度を用いて、 $IC_{50}$  (50% 阻害濃度) 値を導くのに用いられる。

機能的 *in vitro* グリシン拮抗作用は、*J. Med. Chem.*, 33, 789 (1990) および *Brit. J. Pharm.*, 84, 381 (1985) で記載されたのと同様の方法により、NMDA によって誘導されたラット皮質切片における脱分極を阻害する化合物の能力によって示される。その変法において、標準濃度の NMDA に対する応答は、一定範囲の試験化合物濃度の存在下で測定され、そしてその得られた結果を用いて  $EC_{50}$  (50% 有効濃度) 値を導く。

AMPA 受容体に対する本発明の化合物の結合親和性は、ラット脳膜からの放射性リガンド [ $^3$ H] - AMPA を置換するそれらの能力を試験することによって測定できる。膜ホモジネートを、種々の濃度の試験化合物の存在下または不存在下において放射性リガンド (10 nM) と一緒に 4℃ で 45 分間インキュベートする。遊離のおよび結合した放射性標識を急速濾過によって分離し、そして液



体シンチレーション計数によって放射能を測定する。

式(I)を有する化合物およびそれらの塩は、治療される対象に対して単独で投与できるが、概して、予定の投与経路および標準的な薬事慣例に関して選択された薬学的に許容しうる希釈剤または担体との混合物で投与されるであろう。例えば、それらは、舌下を含めた経口によって、デンプンまたはラクトースのような賦形剤を含有する錠剤の形で、または単独でかまたは賦形剤との混合物でのカプセル剤または小卵剤で、或いは着香剤または着色剤を含有するエリキシル剤、液剤または懸濁剤の形で投与できる。それらは、非経口によって、例えば、静脈内、筋肉内または皮下に注射できる。非経口投与用には、それらは、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にさせるのに十分な塩類またはグルコースを含有しうる滅菌水溶液の形で最もよく用いられる。

それら化合物は、胃腸管を介する吸収が可能であり、したがって、徐放製剤による投与も可能である。

概して、式(I)を有する化合物およびそれらの塩の治療的に有効な1日経口用量は、治療される対象の体重につき0.1~100mg/kg、好ましくは、1~20mg/kgであると考えられ、そして静脈内1日量は、治療される対象の体重につき0.01~20mg/kg、好ましくは、0.1~20mg/kgであると考えられる。式(I)を有する化合物およびそれらの塩は、静脈内注入によっても、0.01~10mg/kg/時であると考えられる用量で投与できる。

それら化合物の錠剤またはカプセル剤は、適宜、1個だけでまたは一度に2個若しくはそれ以上で投与できる。

担当医師は、個々の患者に最も適した実際の投与量を決定するであろうが、それは、特定の患者の年齢、体重および応答によって異なるであろう。上の投与量は、平均的な場合を代表するものである。当然ながら、更に高いまたは更に低い用量範囲に価値がある別々の場合がありうるが、それらは本発明の範囲内である。

或いは、式(I)を有する化合物は、吸入によってまたは坐剤若しくはペッサリーの形で投与できるし、またはそれらは、ローション剤、液剤、クリーム剤、

軟膏剤または散布剤の形で局所に適用しうる。別の経皮投与手段は、皮膚パッチ

の使用による。例えば、それらは、ポリエチレングリコールまたは流動パラフィンの水性エマルジョンから成るクリーム中に配合することができる。それらは、白色ろうまたは白色ワセリン基剤から成る軟膏中に、必要とされうる安定剤および保存剤と一緒に1～10重量%の濃度で配合することもできる。

治療の意味が、予防並びに疾患の慢性症状の緩和を含むということは理解されるはずである。

したがって、本発明は、

(i) 式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物；

(ii) 薬剤として用いるための式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物；

(iii) NMDA受容体で拮抗作用を生じることによる疾患の治療用薬剤の製造のための式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物の使用；

(iv) 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である(iii)の場合の使用；

(v) NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療する哺乳動物の治療方法であって、該哺乳動物を有効量の式(I)を有する化合物でまたはその薬学的に許容しうる塩若しくは組成物で治療することを含む上記方法；

(vi) 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である(v)の場合の方法；および

(vii) 式(II)を有する化合物を提供する。

次の実施例および製造例は、式(I)を有する化合物の製造を、それらの合成で用いられる中間体と一緒に詳しく説明する。

融点は、ガラス毛管中でバチ(Buchi)装置を用いて測定されたが、補正されていない。低分解質量分析(LRMS)データは、フィソنز・トリオ(Fisons

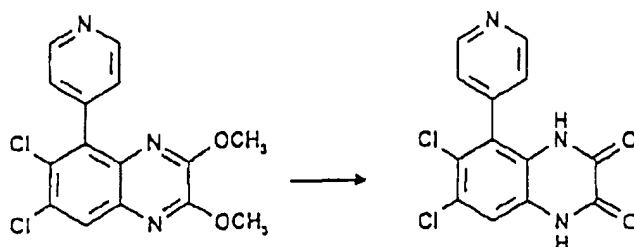
Trio) 1000 マススペクトロメーターで記録された (担体として水性メタノール  
中で酢酸アンモニウムを用いるサーモスプレー、または担体として 97.5 : 2

5 容量のメタノール : 酢酸および気体窒素を用いる大気圧化学イオン化 (APCI) )。NMR データは、ブルカー (Bruker) AC 300 またはバリアン・ユニティ (Varian Unity) 300 NMR 装置 (両方とも 300 MHz) またはユニティ・イノバ (Unity Inova) 400 (400 MHz) 装置で記録され、そして与えられた構造と一致した。フラッシュクロマトグラフィーは、E. メルック (Merck), ダルムシュタットからのキーゼルゲル (Kieselgel) 60 (230 ~ 400 メッシュ) で行われた。E. メルックからのキーゼルゲル 60 F<sub>254</sub> プレートは、薄層クロマトグラフィー (TLC) に用いられ、そして化合物は、紫外線またはクロロ白金酸 / ヨウ化カリウム 溶液で可視化された。化合物が水和物として分析された場合、水の存在は、プロトン NMR スペクトルにおいて水のために増大したピークによって示された。化合物の純度は、分析用 TLC およびプロトン NMR (300 MHz) を用いて慎重に評価され、そして後者の技術は、溶媒和試料中の溶媒の量を計算するのに用いられた。多段階順序で、中間体の純度および構造は、プロトン NMR による分光法によって示された。プロトン NMR シフトは、テトラメチルシランからの ppm ダウンフィールドで引用される。

当業者が熟知しているいくつかの略語が、実施例および製造例で用いられた。

#### 実施例 1

6, 7-ジクロロ-5-(4-ピリジル)-2, 3-(1H, 4H)-キノキサリンジオン



6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリン

(製造例2, 110mg, 0.327ミリモル)、2M塩酸水溶液(1mL)および1,4-ジオキサン(7mL)の混合物を還流下で2時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。固体残留物を水で研和し、濾過によって集め、そして水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物(17mg, 17%)を白色

固体, mp > 300℃として与えた。

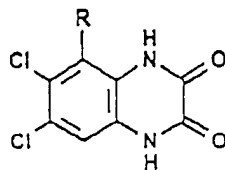
m/z (サーモスプレー) 308 (MH<sup>+</sup>)。

元素分析(%) : 実測値 : C, 49.58 ; H, 2.36 ; N, 12.93。

C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O 計算値 : C, 49.24 ; H, 2.54 ; N, 13.25。

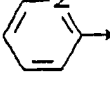
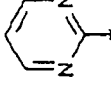
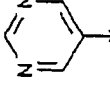
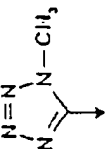
#### 実施例2～107

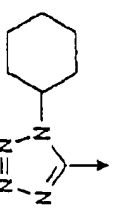

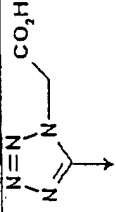
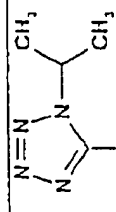
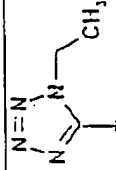
一般式

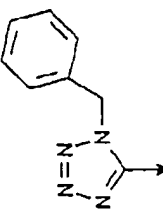
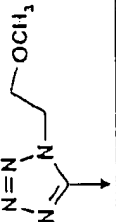
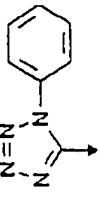
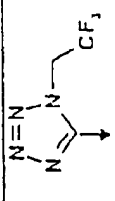
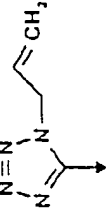



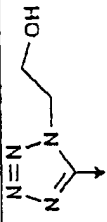

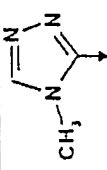
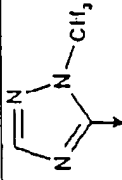
を有する次の表で示された実施例を、実施例1の場合と同様の方法によって、指示された対応する2,3-ジメトキシキノキサリン誘導体、およびTLCによる出発物質の完全な消費にほぼ対応した反応時間を用いて製造した。実施例8、82および84においては、付随するエステル加水分解が起こったが、実施例104～106では、トリチル基を開裂させる。

表1

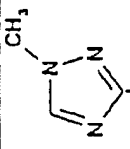
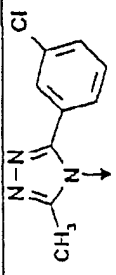
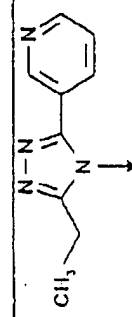
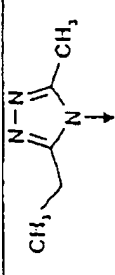
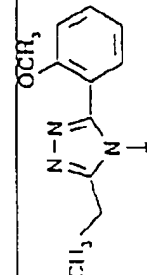
実施 例番 号	R	mp (°C)	分子式	分析データ： 元素分析 (実測値 (計算値) %) または <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (特に断らない限り)) またはLRMS ( $m/z$ )	出発物質 製造例番号	研和溶媒 (a) 水 (b) ジエチルエーテル (c) メタノール (d) 1,4-ジオキサン (e) 酢酸エチル (f) ジインプロピルエーテル (g) ジクロロメタン (h) アセトン
2		>300	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$	C, 49.74; H, 2.01; N, 12.93 (C, 49.80; H, 2.44; N, 13.40) (サ-モスブレ-) 308 ( $\text{MH}^+$ ).	3	a
3		>300	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$	C, 45.84; H, 1.86; N, 17.85 (C, 46.03; H, 2.09; N, 17.89) $\delta = 7.40$ (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=5\text{Hz}$ ), 8.92 (2H, d, $J=5\text{Hz}$ ), 11.25 (1H, s), 12.1 (1H, s).	4	a 続いて b
4		>300	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$	$\delta = 7.40$ (1H, s), 8.72 (2H, s), 9.28 (1H, s), 11.33 (1H, s), 12.12 (1H, s). (サ-モスブレ-) 326 ( $\text{MNH}_4^+$ ).	5	注記1
5		>300	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25$ 1,4- ジオキサン	C, 39.42; H, 2.40; N, 25.08 (C, 39.05; H, 2.17; N, 24.78) $\delta = 3.80$ (3H, s), 7.50 (1H, s), 11.64 (1H, br, s), 12.26 (1H, br, s).	8	a, b

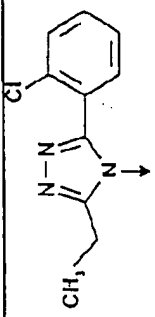
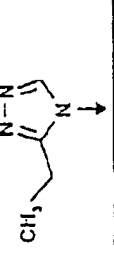
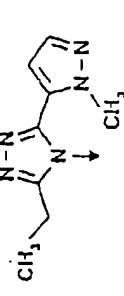
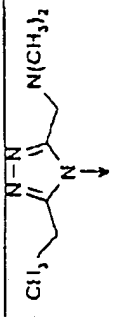
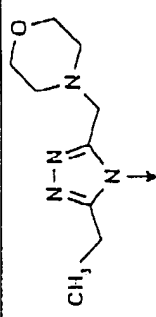
6		>300	$C_{15}H_{14}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 1.24$ (3H, m), $1.60$ (1H, m), $1.78$ (4H, m), $2.00$ (2H, m), $4.08$ (1H, m), $7.50$ (1H, s), $11.70$ (1H, br s), $12.16$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 381 (MH <sup>+</sup> ).	9	a
7		>300	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 3.10$ (2H, m), $4.42$ (2H, m), $7.18$ (5H, m), $7.46$ (1H, s), $11.58$ (1H, br s), $12.14$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 403 (MH <sup>+</sup> ).	10	a
8		286- 287	$C_{11}H_6Cl_2N_6O_4 \cdot$ $H_2O \cdot 0.1$ 1,4- ジオキサン	C, $35.64$ ; H, $2.02$ ; N, $21.74$ (C, $35.66$ ; H, $2.31$ ; N, $21.89$ )	11	a
9		>300	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6O_2 \cdot$ $0.25$ $H_2O$	C, $41.68$ ; H, $2.62$ ; N, $23.67$ (C, $41.69$ ; H, $2.94$ ; N, $23.88$ ) $\delta = 1.48$ (6H, d, J=8Hz), $4.94$ (1H, m), $7.48$ (1H, s), $11.78$ (1H, br s), $12.24$ (1H, br s).	12	a
10		>300	$C_{11}H_8Cl_2N_6O_2 \cdot$ $0.25$ 1,4- ジオキサン	C, $41.19$ ; H, $2.62$ ; N, $23.67$ (C, $41.28$ ; H, $3.06$ ; N, $24.31$ ) (サ-モスブレ-) 327 (MH <sup>+</sup> ).	13	a

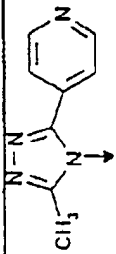
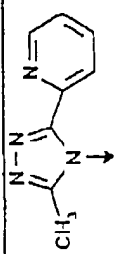
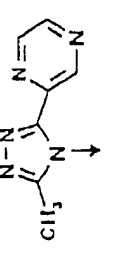
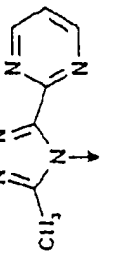
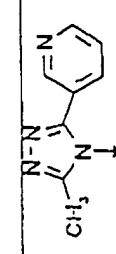
11		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6O_2$	$\delta = 5.46$ (2H, m), $7.10$ (2H, m), $7.20$ (3H, m), $7.42$ (1H, s), $11.66$ (1H, br s), $12.16$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 389 (MH <sup>+</sup> ).	14	a
12		294- 295	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6O_3$ , 0.114-ジオキサン	C, 40.62; H, 3.01; N, 22.70 (C, 40.70; H, 2.97; N, 22.96)	15	a
13		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_6O_2$	$\delta = 7.42$ (1H, s), $7.50$ (5H, m), $11.86$ (1H, br s), $12.16$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 375 (MH <sup>+</sup> ).	16	a
14		297	$C_{11}H_5Cl_2F_3N_6O_2$	$\delta = 5.38$ (1H, m), $5.62$ (1H, m), $7.50$ (1H, s), $11.90$ (1H, br s), $12.24$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 398 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	17	a
15		>300	$C_{12}H_8Cl_2N_6O_2$	$\delta = 4.88$ (2H, d, J = 8Hz), $5.20$ (2H, m), $5.88$ (1H, m), $7.50$ (1H, s), $11.66$ (1H, br s), $12.16$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) 339 (MH <sup>+</sup> ).	19	a

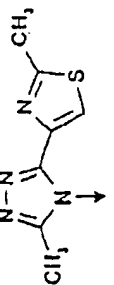
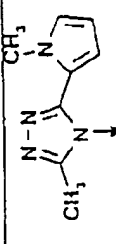
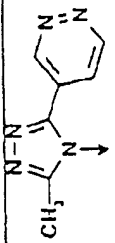
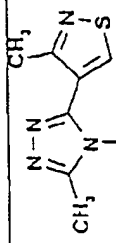
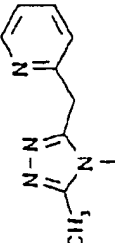
16		303-305	$C_{12}H_{10}Cl_2N_6$ $O_3 \cdot H_2O$	C, 38.73; H, 3.43; N, 22.64 (C, 38.41; H, 3.22; N, 22.40)	20	a
17		219-221	$C_{11}H_8Cl_2N_6$ $O_3$	$\delta = 3.70$ (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.76 (1H, m), 7.48 (1H, s), 11.38 (1H, br.s), 12.16 (1H, br.s). (サ-モスブレー) 343 (MH <sup>+</sup> ).	21	a
18		>300	$C_{12}H_9Cl_2N_5$ $O_3 \cdot H_2O$	C, 39.77; H, 3.06; N, 19.08 (C, 40.02; H, 3.08; N, 19.45) (サ-モスブレー) 342 (MH <sup>+</sup> ).	22	f, 注記2
19		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5$ $O_2 \cdot 0.5H_2O$	C, 41.00; H, 2.78; N, 21.56 (C, 41.14; H, 2.51; N, 21.81) $\delta = 3.42$ (3H, s), 7.46 (1H, s), 8.67 (1H, s), 11.33 (1H, br.s), 12.15 (1H, br.s).	23	a
20		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5$ $O_2 \cdot H_2O$	C, 39.76; H, 2.62; N, 21.27 (C, 40.02; H, 2.75; N, 21.21) $\delta = 3.67$ (3H, s), 7.46 (1H, s), 8.13 (1H, s), 11.48 (1H, br.s), 12.16 (1H, br.s).	25 異性体1	a

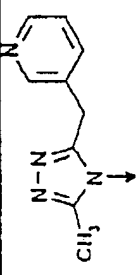
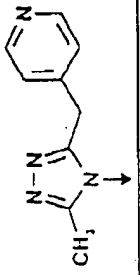
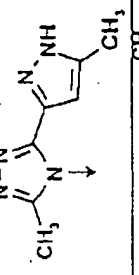
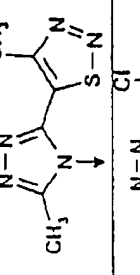
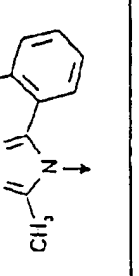


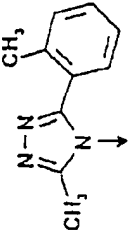
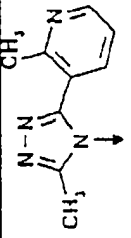
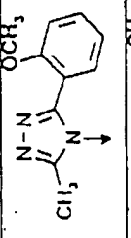
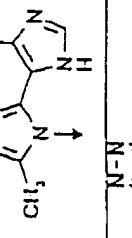
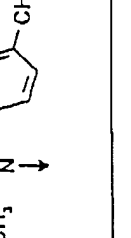
21		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5$ $O_2$ , 0.75 $H_2O$	C, 40.55; H, 2.32; N, 21.57 (C, 40.57; H, 2.63; N, 21.51) $\delta = 3.97$ (3H, s), 7.40 (1H, s), 8.71 (1H, s), 11.14 (1H, br, s), 12.08 (1H, br, s).	25 異性体 2	a
22		272- 274	$C_{17}H_{10}Cl_3N_5$ $O_2$ , HCl. 2.5H <sub>2</sub> O	C, 40.68; H, 3.17; N, 13.96 (C, 40.50; H, 3.20; N, 13.89)	27	b
23		268- 270	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2$ , 2HCl. 0.5H <sub>2</sub> O	C, 42.06; H, 3.16; N, 17.10 (C, 42.09; H, 3.12; N, 17.32)	28	b
24		>315	$C_{13}H_{11}Cl_2N_5$ $O_2$	$\delta$ (CD <sub>3</sub> OD) = 1.37 (3H, t, J=7Hz), 2.50 (3H, s), 1.43 (2H, q, J=7Hz), 6.35 (1H, s). (サ-モスプレー) 340 (MH <sup>+</sup> ).	29	b
25		236- 237	$C_{19}H_{15}Cl_2N_5$ $O_3$ , HCl. 0.55H <sub>2</sub> O	C, 47.71; H, 3.46; N, 14.48 (C, 47.68; H, 3.60; N, 14.63)	30	b, c, e

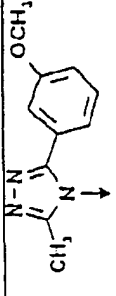
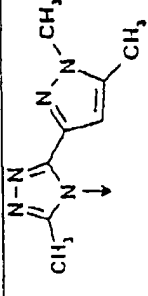
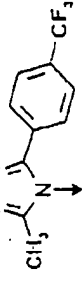
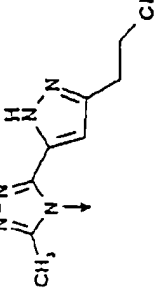
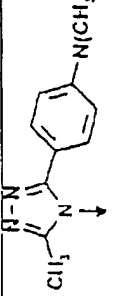
26		264 (分解)	$C_{18}H_{12}Cl_2N_5$ $O_2 \cdot HCl$ $0.5H_2O$ $0.25$ ジイソプロピル エーテル	C, 46.08; H, 3.50; N, 13.79 (C, 46.13; H, 3.47; N, 13.79)	31	c, f
27		>315	$C_{12}H_9Cl_2N_5$ $O_2 \cdot HCl$ $0.95H_2O$	C, 37.93; H, 3.17; N, 18.19 (C, 37.96; H, 3.16; N, 18.44) (サ-モスブレ-) 326 (MH <sup>+</sup> ).	32	b, c
28		>300	$C_{16}H_{13}Cl_2N_7$ $O_2$	$\delta = 1.18$ (3H, t, J=8Hz), 2.47 (2H, m, 不明瞭), 4.18 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, s), 12.14 (2H, br s). (サ-モスブレ-) 405.5 (MH <sup>+</sup> ).	33	b
29		固形泡状物	$C_{15}H_{16}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot HCl$ $5H_2O$ $0.2CH_2Cl_2$	C, 34.45; H, 3.40; N, 15.55 (C, 34.66; H, 3.24; N, 15.95) (サ-モスブレ-) 383 (MH <sup>+</sup> ).	34	b
30		273-276	$C_{17}H_{18}Cl_2N_6$ $O_3 \cdot 2HCl$ $2.5H_2O$	C, 37.68; H, 4.24; N, 15.31 (C, 37.59; H, 4.64; N, 15.47)	35	b

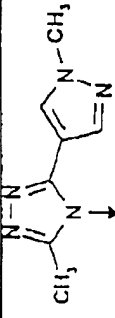
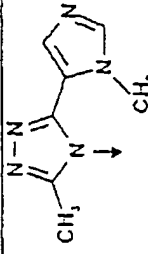
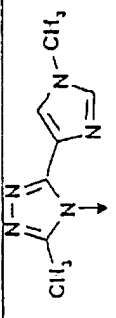
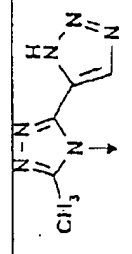
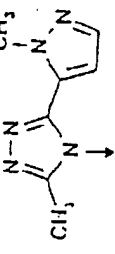
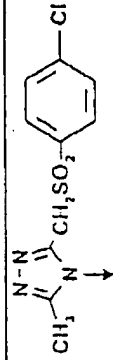
31		284 (分解)	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot 2HCl$ $3H_2O$	C, 37.39; H, 3.37; N, 16.50 (C, 37.23; H, 3.52; N, 16.28)	36	a
32		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot H_2O$	C, 47.03; H, 3.11; N, 20.34 (C, 47.19; H, 2.97; N, 20.64) (サ-モスブレー) 389 (MH <sup>+</sup> ).	37	a
33		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_7$ $O_2 \cdot 2H_2O$	C, 42.28; H, 2.70; N, 22.69 (C, 42.27; H, 3.07; N, 23.00) (サ-モスブレー) 390 (MH <sup>+</sup> ).	38	a, b
34		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_7$ $O_2 \cdot 1.4H_2O$	C, 43.40; H, 2.57; N, 23.28 (C, 43.37; H, 2.86; N, 23.60) (サ-モスブレー) 390 (MH <sup>+</sup> ).	39	a, b
35		>300	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot HCl$ $0.33H_2O$	C, 44.58; H, 2.79; N, 19.55 (C, 44.52; H, 2.72; N, 19.47) (サ-モスブレー) 389 (MH <sup>+</sup> ).	40	a

36		279-282	$C_{15}H_{10}Cl_2N_6$ $O_2S$ 0.1MeOH. 0.04 1,4- ジオキサン. HCl, $H_2O$	C, 39.18; H, 2.98; N, 17.75 (C, 38.96; H, 2.94; N, 17.86)	41	b, c, d
37		252-256 (分解)	$C_{16}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2$	$\delta = 2.10$ (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.64 (1H, m), 5.87 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.43 (1H, s), 12.10 (1H, s), 12.15 (1H, s). (サ-モスブレ-) 391 (MH <sup>+</sup> ).	42	a, c
38		284-292 (分解)	$C_{15}H_9Cl_2N_7$ $O_2$ 0.3 1,4- ジオキサン. 4.5 $H_2O$	C, 39.16; H, 3.90; N, 19.61 (C, 39.10; H, 4.12; N, 19.70)	43	a
39		263-265 (分解)	$C_{15}H_{10}Cl_2N_6$ $O_2S$	$\delta = 2.15$ (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.40 (1H, s), 8.59 (1H, s), 12.12 (1H, s), 12.23 (1H, s). (サ-モスブレ-) 409 (MH <sup>+</sup> ).	44	a, c
40		286	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2$	$\delta = 2.17$ (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.39 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.87 (1H, t, J=4Hz), 8.44 (1H, s), 12.22 (1H, s). (サ-モスブレ-) 403.4 (MH <sup>+</sup> ).	45	b

41		280	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot 2HCl \cdot$ $3.75H_2O$	C, 37.85; H, 3.81; N, 15.20 (C, 37.55; H 3.99; N, 15.46)	46	b
42		297	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot 2HCl \cdot$ $3H_2O$	C, 38.60; H, 3.79; N, 15.51 (C, 38.51; H, 3.80; N, 15.85)	47	b
43		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2$	$\delta = 2.17$ (3H, s), 2.18 (3H, s), 6.41 (1H, s), 7.47 (1H, s), 12.21 (2H, br s). (サ-モスブレー) 292.0 (MH <sup>+</sup> ).	48	b
44		>300	$C_{14}H_9Cl_2N_7$ $O_2S \cdot HCl \cdot$ $1.5H_2O$	C, 35.90; H, 2.64; N, 20.59 (C, 35.91; H, 2.67; N, 20.94) (サ-モスブレー) 409 (MH <sup>+</sup> ).	49	b
45		290-294	$C_{17}H_{10}Cl_3N_5$ $O_2$	$\delta = 2.19$ (3H, s), 7.21 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=4Hz), 7.50 (1H, d, J=4Hz), 12.10 (2H, br s). (サ-モスブレー) 421.6 (MH <sup>+</sup> ).	50	b

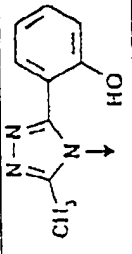
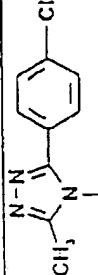
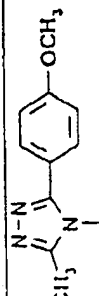
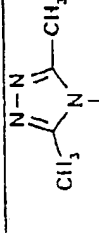
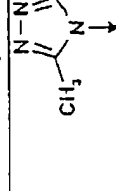
46		固形泡状物	$C_{16}H_{13}Cl_2N_5$ $O_2$	$\delta = 2.19$ (3H, s), $2.41$ (3H, s), $6.98$ (1H, d, $J=4$ Hz), $7.22$ (2H, m), $7.39$ (1H, s), $7.07$ (1H, m), $12.14$ (1H, s), $12.30$ (1H, s). (サ-モスブレ-) $402$ (MH <sup>+</sup> ).	51	b
47		290-293	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2$ , HCl, $3.5H_2O$	C, $38.20$ ; H, $3.72$ ; N, $15.09$ (C, $37.87$ ; H, $3.93$ ; N, $15.59$ )	52	b
48		274-277	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5$ $O_3$	$\delta = 2.21$ (3H, s), $3.42$ (3H, s), $6.97$ (2H, m), $7.41$ (3H, m), $12.19$ (1H, s), $12.20$ (1H, s). (サ-モスブレ-) $418.2$ (MH <sup>+</sup> ).	53	b
49		固形泡状物	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2$	$\delta = 2.17$ (3H, s), $2.40$ (3H, s), $7.49$ (1H, s), $7.74$ (1H, s), $12.26$ (2H, br s). (サ-モスブレ-) $391.9$ (MH <sup>+</sup> ).	54	b
50		273-279	$C_{17}H_{12}Cl_2N_6$ $O_2$ , HCl, $2H_2O$	C, $42.78$ ; H, $4.02$ ; N, $18.13$ (C, $42.92$ ; H, $3.60$ ; N, $17.67$ )	55	b

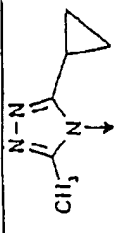
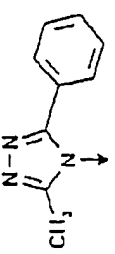
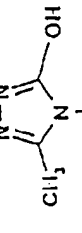
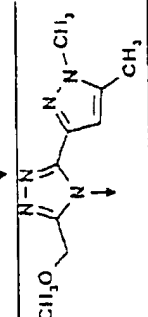
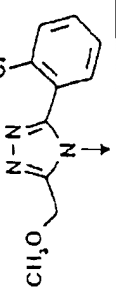
51		285-286	$C_{10}H_{13}Cl_2N_5$ $O_3 \cdot HCl$ $2H_2O$	C, 44.28; H, 3.44; N, 13.87 (C, 44.06; H, 3.70; N, 14.27)	56	b
52		218 (分解)	$C_{10}H_{13}Cl_2N_7$ $O_2$	$\delta = 2.00$ (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.48 (1H, s), 12.15 (2H, br.s). (サ-モスブレ-) 406.4 (MH <sup>+</sup> ).	57	f
53		>300	$C_{10}H_{10}N_5O_2$ $Cl_2F_3 \cdot HCl$ $0.4H_2O$	C, 43.58; H, 2.78; N, 13.80 (C, 43.25; H, 2.38; N, 14.01) (サ-モスブレ-) 456 (MH <sup>+</sup> ).	58	b
54		274-278	$C_{17}H_{15}N_7O_2$ $Cl_2$	$\delta = 0.83$ (3H, t, J=8Hz), 1.55 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.50 (2H, t, 不明瞭), 6.45 (1H, s), 7.48 (1H, s), 12.10 (1H, s), 12.20 (1H, s). (サ-モスブレ-) 420.2 (MH <sup>+</sup> ).	59	b
55		>300	$C_{19}H_{16}Cl_2N_6$ $O_2 \cdot 2HCl$ $0.75H_2O$	C, 41.49; H, 3.96; N, 15.08 (C, 41.21; H, 4.28; N, 15.18) (サ-モスブレ-) 431 (MH <sup>+</sup> ).	60	b

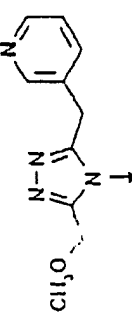
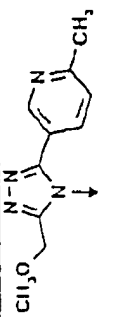
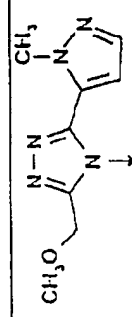
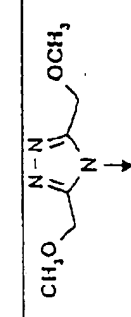
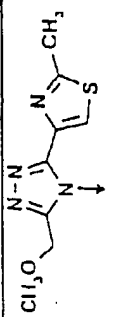
56		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2 \cdot HCl$ $0.25H_2O$	C, 41.50; H, 2.87; N, 22.26 (C, 41.59; H, 2.91; N, 22.63) (サ-モスブレ-) 392 (MH <sup>+</sup> ).	61	b
57		272-275	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2 \cdot 2HCl$ $2.75H_2O$	C, 35.12; H, 3.66; N, 18.98 (C, 35.01; H, 3.62; N, 19.05)	62	b
58		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2 \cdot 2HCl$ $2H_2O$	C, 36.08; H, 3.31; N, 19.59 (C, 35.95; H, 3.42; N, 19.56) (APCI) 392 (MH <sup>+</sup> ).	63	b
59		>300	$C_{13}H_9Cl_2N_8O$ $2 \cdot 2HCl$ $2H_2O$	C, 34.66; H, 2.86; N, 22.31 (C, 34.46; H, 2.96; N, 22.45) (サ-モスブレ-) 379 (MH <sup>+</sup> ).	64	b
60		>300	$C_{15}H_{11}Cl_2N_7$ $O_2 \cdot HCl$ $0.33 \text{ 1,4-ジオキサン} \cdot H_2O$	C, 38.90; H, 3.22; N, 20.65 (C, 38.62; H, 3.50; N, 21.02) (サ-モスブレ-) 392 (MH <sup>+</sup> ).	65	b
61		257 (分解)	$C_{18}H_{12}Cl_3N_5$ $O_4S \cdot HCl$ $0.13 \text{ 1,4-ジオキサン} \cdot H_2O$	C, 39.01; H, 2.91; N, 12.20 (C, 39.25; H, 2.85; N, 12.36)	66	b

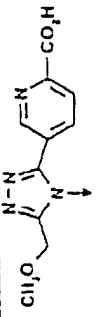
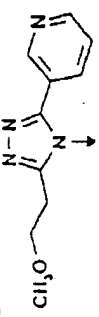
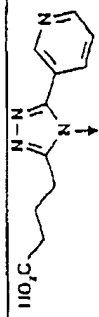
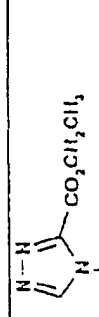
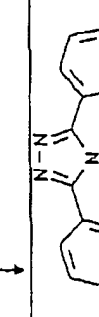


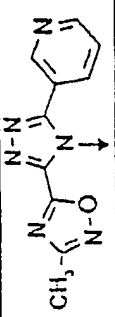
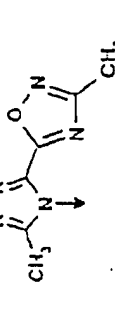
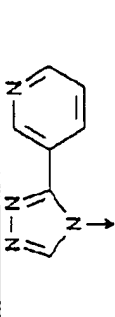
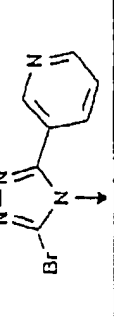
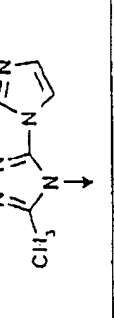
62		>300	$C_{13}H_{11}Cl_2N_7O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$	C, 39.25; H, 3.13; N, 21.20 (C, 39.54; H, 3.32; N, 21.52) (サ-モスプレー) 392 (MH <sup>+</sup> ).	69	b
63		>300	$C_{14}H_{10}Cl_2N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	C, 37.76; H, 2.70; N, 25.17 (C, 37.56; H, 2.93; N, 25.03) (サ-モスプレー) 393 (MH <sup>+</sup> ).	70	b
64		>300	$C_{13}H_8Cl_2N_9O_3 \cdot 3H_2O$	C, 34.66; H, 2.96; N, 24.63 (C, 34.76; H, 3.14; N, 24.94) $\delta = 2.16$ (3H,s), 7.44 (1H,s), 7.92 (1H,br,s), 10.36 (1H,br,s), 11.97 (1H,br,s), 12.18 (1H,br,s).	71	b
65		>300	$C_{14}H_9Cl_2N_7O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5$ 1,4-ジオキサン	C, 41.18; H, 3.03; N, 21.37 (C, 41.09; H, 3.23; N, 20.96) $\delta = 2.12$ (3H,s), 7.57 (1H,s), 7.78 (2H,s), 12.12 (1H,br,s), 12.22 (1H,br,s).	72	d, b
66		>300	$C_{15}H_9Cl_2N_5O_2 \cdot S \cdot HCl$	C, 42.32; H, 2.54; N, 16.05 (C, 41.83; H, 2.34; N, 16.26) $\delta = 2.12$ (3H,s), 6.90 (1H,d, J=4Hz), 6.95 (1H,m), 7.50 (1H,s), 7.62 (1H,d, J=4Hz), 12.35 (1H,s), 12.37 (1H,s).	73	a

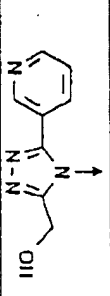
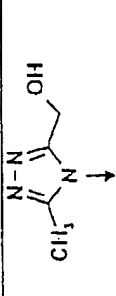
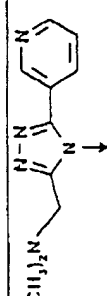
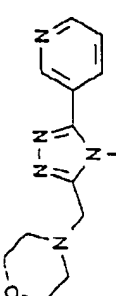
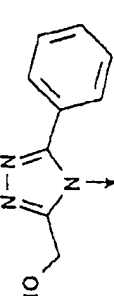
67		273-275 (分解)	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_3 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$	C, 45.79; H, 2.78; N, 15.66 (C, 45.87; H, 2.83; N, 15.73)	74	a, h
68		>300	$C_{17}H_{10}Cl_3N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$	C, 43.45; H, 2.34; N, 14.98 (C, 43.62; H, 2.58; N, 14.96) (サ-モスブレ-) 422 (MH <sup>+</sup> ).	75	a, h
69		282-284 (分解)	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O$	C, 47.11; H, 2.85; N, 14.78 (C, 46.81; H, 3.23; N, 15.16)	76	a, c, h
70		>310	$C_{12}H_9Cl_2N_5O_2$	$\delta = 2.21$ (6H, s), 7.54 (1H, s), 12.04 (1H, s), 12.33 (1H, s) . (サ-モスブレ-) 326 (MH <sup>+</sup> ).	77	c
71		>310	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O$	C, 36.90; H, 2.74; N, 19.02 (C, 36.76; H, 2.58; N, 19.49) (サ-モスブレ-) 312 (MH <sup>+</sup> ).	78	c, b

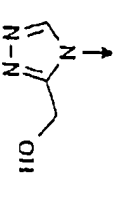
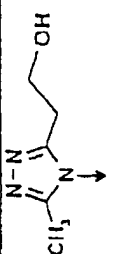
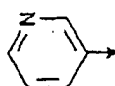
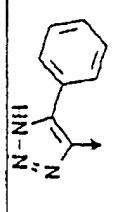
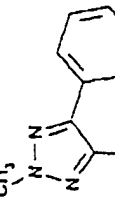
72		260 (分解)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$	C, 42.41; H, 3.19; N, 17.76. (C, 42.29; H, 3.30; N, 17.61)	79	c
73		274-276	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$	C, 46.12; H, 3.43; N, 15.22 (C, 45.75; H, 3.25; N, 15.69)	80	c
74		>310	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_3$	$\delta = 1.84$ (3H, s), 7.38 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.27 (1H, s), 12.31 (1H, s). (サ-モスプレー) 345 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	81	b, h
75		固形泡状物	$C_{17}H_{15}Cl_2N_7O_3 \cdot 0.1$ 1,4-ジオキサン. 1.75H <sub>2</sub> O	C, 44.26; H, 3.88; N, 20.27 (C, 43.85; H, 4.08; N, 20.57) (サ-モスプレー) 436 (MH <sup>+</sup> ).	82	b
76		175 (分解)	$C_{18}H_{12}Cl_3N_5O_3$	$\delta = 3.15$ (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.40 (5H, m), 12.10 (1H, br s), 12.20 (1H, br s). (サ-モスプレー) 452 (MH <sup>+</sup> ).	83	b

77		241 (分解)	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$	C, 39.86; H, 3.79; N, 15.62. (C, 39.87; H, 3.72; N, 15.50)	84	b
78		234	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O \cdot 0.4$ 1,4-ジオキサン0.2 ジエチルエーテル	C, 41.24; H, 4.31; N, 13.98 (C, 41.51; H, 4.30; N, 14.24) (APCI) 433 (MH <sup>+</sup> ).	85	b
79		200 (分解)	$C_{16}H_{13}Cl_2N_7O_3$ ジエチルエーテル	$\delta = 3.18$ (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (2H, m), 5.96 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, s), 12.10 (1H, br s), 12.6 (1H, br s). (サ-モスプレー) 422 (MH <sup>+</sup> ).	86	g
80		302-304	$C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_4$	$\delta = 3.10$ (6H, s), 4.30 (4H, m), 7.42 (1H, s), 11.84 (1H, br s), 12.14 (1H, br s). (APCI) 386 (MH <sup>+</sup> ).	87	b, c
81		210-212	$C_{16}H_{12}Cl_2N_6O_3$ S	$\delta = 2.42$ (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.34 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.90 (1H, s), 12.08 (1H, br s), 12.20 (1H, br s). (サ-モスプレー) 439 (MH <sup>+</sup> ).	88	d

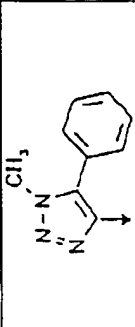
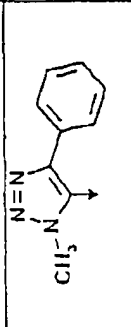
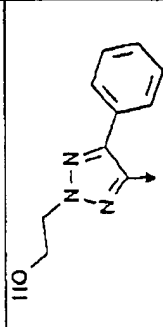
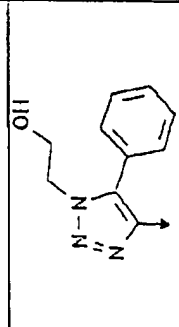
82		253-254	$C_{18}H_{12}Cl_2N_6O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	C, 40.21; H, 3.65; N, 15.58. (C, 40.36; H, 3.20; N, 15.69)	89	a, b
83		>305	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	C, 41.02; H, 3.51; N, 15.78 (C, 41.24; H, 3.46; N, 16.03). (APCI) 433 (MH <sup>+</sup> ).	90	a
84		>305	$C_{19}H_{14}Cl_2N_6O_4 \cdot HCl$	C, 45.51; H, 3.10; N, 16.50 (C, 45.85; H, 3.04; N, 16.89) (サ-モスブレー) 461 (MH <sup>+</sup> ).	91	a
85		>300	$C_{13}H_9Cl_2N_5O_4 \cdot H_2O$	C, 40.18; H, 2.86; N, 18.01 (C, 40.23; H, 2.86; N, 18.04). (サ-モスブレー) 370 (MH <sup>+</sup> ).	92	a
86		>305	$C_{22}H_{13}Cl_2N_5O_2 \cdot H_2O \cdot 1,4$ -ジオキサン	C, 56.30; H, 4.07; N, 12.16 (C, 56.11; H, 4.16; N, 12.59) (サ-モスブレー) 450 (MH <sup>+</sup> ).	95	a

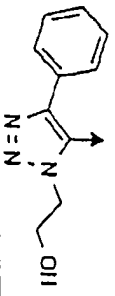
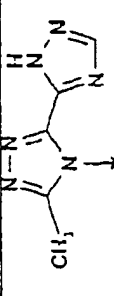
87		268-270	$C_{18}H_{10}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$	C, 41.59; H, 2.74; N, 21.15 (C, 41.52; H, 2.71; N, 21.52)	96	a
88		225-228	$C_{14}H_9Cl_2N_7O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	C, 37.67; H, 2.76; N, 21.52 (C, 37.48; H, 2.70; N, 20.85)	97	b
89		277-279	$C_{15}H_9Cl_2N_6O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	C, 40.65; H, 2.81; N, 18.87 (C, 40.24; H, 2.92; N, 18.70)	98	a, b
90		>330	$C_{15}H_7BrCl_2N_6O_2 \cdot 2.5H_2O$	C, 36.06; H, 2.53; N, 16.45 (C, 36.10; H, 2.42; N, 16.83) (サ-モスブレ-) 453 (MH <sup>+</sup> ).	99	h
91		197-199 (分解)	$C_{14}H_9Cl_2N_7O_2$	$\delta = 2.12$ (3H, s), 7.49 (1H, s), 7.63 (2H, s), 9.02 (1H, s), 12.18 (1H, br s), 14.25 (1H, br s).	100	研和せず

92		284-285	$C_{16}H_{10}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 3.5H_2O$	C, 38.84; H, 3.62; N, 16.27 (C, 38.77; H, 3.59; N, 16.65)	101	a, b
93		>315	$C_{12}H_6Cl_2N_5O_3$	$\delta = 2.06$ (3H, s), 4.32 (2H, m), 5.05 (1H, br s), 7.43 (1H, s), 11.93 (1H, br s), 12.11 (1H, br s). (ギ-モスブー) 342 (MH <sup>+</sup> ).	102	a
94		264-265	$C_{18}H_{15}Cl_2N_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$	C, 40.11; H, 3.88; N, 18.43 (C, 39.94; H, 3.91; N, 18.11)	103	a, b
95		268-270	$C_{20}H_{17}Cl_2N_7O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$	C, 41.70; H, 4.01; N, 16.69 (C, 41.32; H, 3.97; N, 16.81)	104	a, b
96		260 (分解)	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$	C, 49.51; H, 3.00; N, 16.80 (C, 49.41; H, 2.93; N, 16.95)	105	c

97		>300	$C_{11}H_7Cl_2N_5O_3 \cdot H_2O$	C, 38.10; H, 2.51; N, 20.53 (C, 38.17; H, 2.62; N, 20.23) (サ-モスブレ-) 328 (MH <sup>+</sup> ).	106	a
98		>300	$C_{13}H_{11}Cl_2N_5O_3$	$\delta = 2.25$ (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.63 (2H, m), 7.58 (1H, s), 11.90 (1H, br s), 12.24 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 356 (MH <sup>+</sup> ).	107	注記3
99		>300	$C_{13}H_7Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$	C, 41.21; H, 2.85; N, 10.90 (C, 41.02; H, 3.18; N, 11.04) $\delta = 7.48$ (1H, s), 8.02 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, m), 11.20 (1H, br, s), 12.26 (1H, br, s).	109	a
100		>300	$C_{16}H_9Cl_2N_5O_2 \cdot H_2O$	C, 48.93; H, 2.78; N, 18.15 (C, 49.00; H, 2.83; N, 17.86) $\delta = 7.38$ (5H, m), 7.42 (1H, s), 11.20 (1H, br, s), 12.11 (1H, br, s), 15.34 (1H, br, s).	110	a
101		>300	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$	C, 50.86; H, 3.06; N, 17.11 (C, 50.83; H, 3.14; N, 17.43) $\delta = 4.23$ (3H, s), 7.37 (5H, m), 7.44 (1H, s), 11.14 (1H, br, s), 12.06 (1H, br, s).	111 異性体1	a



102		>300	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot 1.75H_2O$	C, 48.70; H, 3.04; N, 16.51. (C, 48.65; H, 3.48; N, 16.68) $\delta = 3.79$ (3H,s), 7.31 (3H,m), 7.42 (2H,m), 7.55 (1H,s), 11.54 (1H,br,s), 12.15 (1H,br,s).	111 異性体2	a
103		>300	$C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$	C, 51.55; H, 3.33; N, 16.02 (C, 51.62; H, 3.46; N, 16.43) $\delta = 4.00$ (3H,s), 7.39 (6H,m), 11.00 (1H,br,s), 12.01 (1H,br,s).	111 異性体3	a
104		>300	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3 \cdot 0.75H_2O$	C, 50.07; H, 3.46; N, 15.79 (C, 50.08; H, 3.39; N, 16.22) $\delta = 3.98$ (2H,m), 4.53 (2H,m), 4.80 (1H,br,s), 7.37 (6H,m), 10.93 (1H,br,s), 12.04 (1H,br,s).	112 異性体1	a
105		>300	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3 \cdot HCl \cdot 0.33H_2O \cdot 0.1$ ジエチル エーテル	C, 47.13; H, 3.13; N, 14.78 (C, 47.21; H, 3.37; N, 14.96) $\delta = 3.65$ (2H,m), 4.01 (1H,m), 4.16 (1H,m), 7.27 (3H,m), 7.41 (2H,m), 7.51 (1H,s), 11.26 (1H,br,s), 12.14 (1H,br,s).	112 異性体2	a

106		>300	$C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_3$	$\delta = 3.84$ (2H, m), 4.33 (2H, m), 7.36 (5H, m), 8.21 (1H, s), 10.82 (1H, br s), 11.98 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 418 (MH <sup>+</sup> ).	112 異性体 3	a
107		291-293 (分解)	$C_{13}H_8N_6O_2Cl_2$ HCl, H <sub>2</sub> O	C, 36.05; H, 2.55; N, 25.73 (C, 36.01; H, 2.56; N, 25.84).	注記 4	b

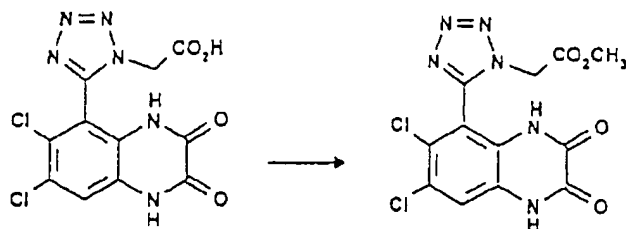
## 注記

- (1) 反応は、実施例 1 について記載の通りであるが、50℃で9時間行われた。粗生成物は、シリカゲル上において 95 : 5 容量のジクロロメタン : メタノールに続いて 80 : 20 : 1 容量のジクロロメタン : メタノール : 酢酸で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製された。
- (2) 得られた固体を熱水 (4 mL) 中に溶解させ、0℃まで冷却し、そして濾過によって集めた。
- (3) 生成物は橙色油状物として得られ、これを蒸留水 (4 mL) 中に溶解させ、そして凍結乾燥させた。
- (4) 出発物質は、製造例 27 の場合と同様の方法によって、そしてヒドラジド中間体は、製造例 117 の場合と同様の方法によって製造された。

## 実施例 108

6, 7-ジクロロ-5-(1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イ

ル) - 2, 3 (1H, 4H) - キノキサリンジオン



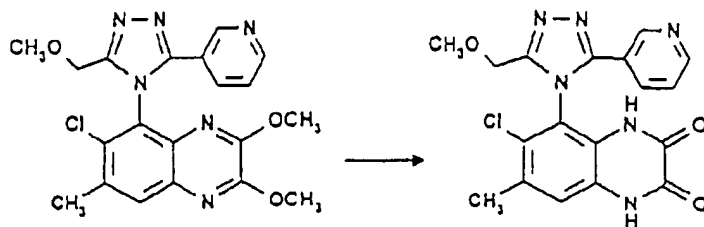
6, 7-ジクロロ-5-(1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル)-2, 3 (1H, 4H) - キノキサリンジオン (実施例 8, 42 mg, 0.12 ミリモル) の飽和メタノール性塩化水素 (5 mL) 中溶液を、窒素下の還流下で 2 日間加熱した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を水 (10 mL) とジクロロメタン (10 mL) とに分配した。水性相を分離し且つジクロロメタン (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Mg SO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物をジエチルエーテルで研和し且つ濾過して、標題化合物 (24 mg, 55%) を淡灰色固体, mp 281~283℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 3.60 (3H, s), 5.32 (2H, m), 7.44 (1H, s), 11.60 (1H, br s), 12.12 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 371 (MH<sup>+</sup>)。

#### 実施例 109

6-クロロ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H) - キノキサリンジオン



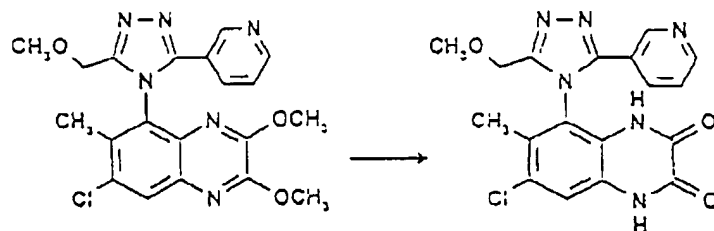
標題化合物を、実施例1の場合と同様の方法によって、6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例114)を6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリンの代りに用いて製造した。反応混合物を濃縮することで得られた残留物を1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、その混合物を2M塩酸水溶液でpH6に調整し、そして0℃まで冷却した。生成された固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、オフホワイト固体, mp 229~231℃を与えた。

元素分析(%) : 実測値 : C, 51.33 ; H, 4.16 ; N, 19.99。

$C_{18}H_{15}ClN_5O_3 \cdot 0.25H_2O$  計算値 : C, 51.31 ; H, 4.19 ; N, 19.95。

#### 実施例110

7-クロロ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン



標題化合物を、実施例1の方法によって、7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例115)を6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリンの代りに用いて製造した。反応混合物を濃縮することで得られた残留物を1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、その溶液を2M塩酸水溶液でpH6に調整し、そして0℃まで冷却した。生成された固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、淡黄色固体, mp > 300℃を与えた。

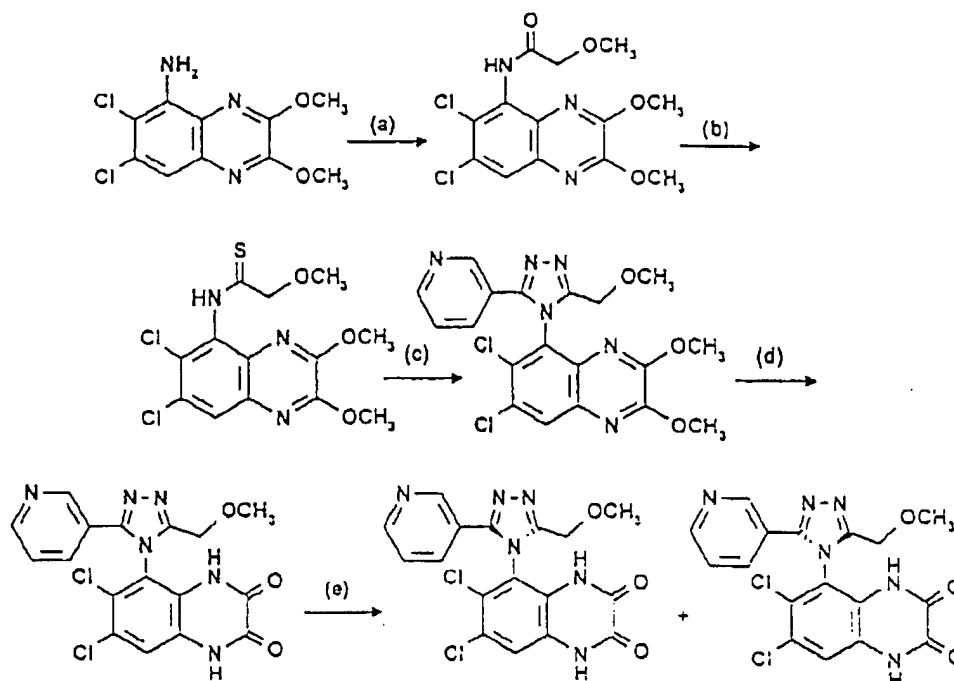
m/z (サーモスプレー) 399 (MH<sup>+</sup>)。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 52.60 ; H, 3.91 ; N, 20.34。

$C_{18}H_{15}ClN_6O_3 \cdot 0.75H_2O$  計算値 : C, 52.43 ; H, 4.03 ;  
N, 20.38。

### 実施例 111

(±) -、(-) - および (+) - 6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン



(a) 塩化メトキシアセチル (27.3 mL, 32.4 g, 0.30 モル) を、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (製造例 26, 73.8 g, 0.27 モル) およびピリジン (26.4 mL, 25.8 g, 0.33 モル) のジクロロメタン (1.2 L) 中搅拌混合物に対して窒素下において室温で加えた。室温で 18 時間搅拌した後、その混合物を 2 M 塩酸水溶液で、続いてブラインで洗浄した後、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、そして減圧下で濃縮した。その残留物をメタノールで研和し且つ濾過して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン (82.0 g, 88%) をオフホワイト固体, mp 171~173℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 44.97 ; H, 3.75 ; N, 12.03。

$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_4$  計算値 : C, 45.11 ; H, 3.79 ; N, 12.14

。

(b) 2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬) (19.5 g, 48.2 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミドキノキサリン (27 g, 78 ミリモル) のテトラヒドロフラン (480 mL) 中溶液に対して加え、そしてその混合物を室温で18時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてヘキサン : ジクロロメタン (1 : 1 ~ 1 : 4 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン (29.1 g, >100%) を、少量の不純物を含有する白色固体, mp 198 ~ 200 °C として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 43.06 ; H, 3.65 ; N, 11.59。

$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_3S$  計算値 : C, 43.11 ; H, 3.62 ; N, 11.60。

(c) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミドキノキサリン (25.3 g, 69.9 ミリモル)、ニコチン酸ヒドラジド (19.3 g, 140.8 ミリモル)、酸化水銀 (II) (15.1 g, 69.7 ミリモル) および1, 4-ジオキサン (600 mL) の混合物を、還流下で18時間加熱した。冷却後、その混合物をアーボセル (ARBOCEL) (商標) 濾過助剤を介

して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して淡褐色固体を与え、これを酢酸エチルと2M塩酸水溶液とに分配した。層を分離し、そして水性層をジクロロメタン (2 x 500 mL, 4 x 100 mL) で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ ( $MgSO_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を酢酸エチル/メタノールから結晶化させて、(±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサ

リン (11.6 g, 37%) を淡黄色固体, mp 189~191℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 50.10 ; H, 3.57 ; N, 18.53。

$C_{19}H_{16}Cl_2N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$  計算値 : C, 50.01 ; H, 3.76 ; N, 18.42。

(d) (±)-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (3.0 g, 6.7ミリモル)、2M塩酸水溶液 (10 mL) および 1, 4-ジオキサン (50 mL) の混合物を還流下で9時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残留物を 1M水酸化ナトリウム水溶液中に溶解させ、そして濃塩酸で pH 4.5 まで酸性にして、濁った白色沈澱を与えた。これを濾過によって集め且つ水で洗浄して、(±)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (2.0 g, 68%) をオフホワイト固体, mp 230~232℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 46.23 ; H, 2.93 ; N, 19.00。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25H_2O$  計算値 : C, 46.22 ; H, 3.31 ; N, 19.02。

(e) (i) (-)-N-メチルエフェドリン (0.88 g, 4.9ミリモル) に続いてメタノール (66 mL) を、(±)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (1.9 g, 4.3ミリモル) の酢酸エチル (400 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加えた。その混合

物をその沸点まで加熱した。その混合物を濾過し、その濾液をその容量の4分の3まで濃縮した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって集め且つ酢酸エチルで洗浄した。その固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化して、キノキサリンジオン出発物質の1種類のジアステレオ異性体を (-)-N-メチルエ

フェドリン塩 (1.28 g, 43%), mp 162~164℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.74; H, 5.38; N, 14.38。

$C_{28}H_{29}Cl_2N_7O_4 \cdot CH_3CO_2C_2H_5$ , 計算値 : C, 55.98; H, 5.43; N, 14.28。

$[\alpha]^{25}_D - 135^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

(ii) (e) (i) 部分からの (−) −N−メチルエフェドリン塩 (1.2 g, 1.7 ミリモル) の水 (13 mL) 中室温懸濁液を、濃塩酸で pH 5 まで酸性にし、そしてその懸濁液を1時間攪拌した。得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、そして水/エタノールから結晶化して、(−) −6, 7−ジクロロ−5−[3−メトキシメチル−5−(3−ピリジル)−4H−1, 2, 4−トリアゾール−4−イル]−2, 3 (1H, 4H) −キノキサリンジオン (0.48 g, 62%) を白色固体, mp 220~222℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 45.49; H, 3.21; N, 18.72。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.5H_2O$ , 計算値 : C, 45.76; H, 3.39; N, 18.83。

$[\alpha]^{25}_D - 214^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

(iii) (e) (i) 部分からの合わせた濾液を濃縮乾固させ、その残留物を水 (20 mL) 中に溶解させ、濃塩酸で pH 3 まで酸性にし、そして得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し且つ乾燥させた。(+) −N−メチルエフェドリン (0.37 g, 2.06 ミリモル) に続いてメタノール (28 mL) を、この固体 (0.80 g, 1.87 ミリモル) の酢酸エチル (170 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加え、そしてその混合物をその沸点まで加熱した。その混合物を濾過し、その容量の4分の3まで濃縮した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって集め且つ酢酸エチルで洗浄した。その固体を酢酸エチル/メタノールから結晶化して、キノキサリンジオン出発物質の1種類のジアステレ

オ異性体を (+) −N−メチルエフェドリン塩 (0.93 g, 32%) として白色固体, mp 165~167℃として与えた。



元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.88 ; H, 5.40 ; N, 14.31。

$C_{28}H_{29}ClN_7O_4 \cdot 0.8CH_3CO_2C_2H_5$  計算値 : C, 56.01 ; H, 5.33 ; N, 14.66。

$[\alpha]^{25}_D + 127^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

(iv) (e) (iii) 部分からの (+) - N-メチルエフェドリン塩 (0.90 g, 1.35 ミリモル) の水 (10 mL) 中室温懸濁液を、濃塩酸で pH 5 まで酸性にし、そしてその懸濁液を 1 時間攪拌した。その固体を濾過によって集め且つ水で洗浄して、(+)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (0.41 g, 69%) を白色固体, mp 222~224℃として与えた。

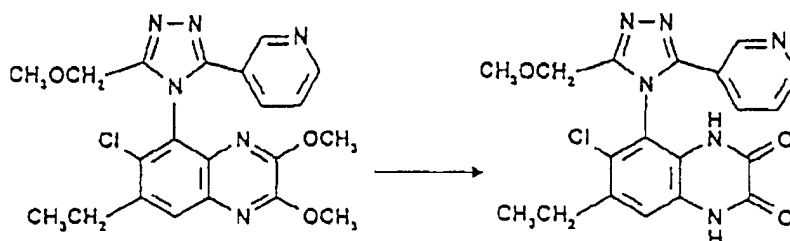
元素分析 (%) : 実測値 : C, 46.44 ; H, 3.18 ; N, 19.01。

$C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3 \cdot 1.25H_2O$  計算値 : C, 46.22 ; H, 3.31 ; N, 19.02。

$[\alpha]^{25}_D + 212^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

#### 実施例 112

6-クロロ-7-エチル-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン



標題化合物を、示された出発物質 (製造例 113 の工程 (c)、(d) および (e)、製造例 114 および製造例 115 で記載されたのと同様の方法によって

6-クロロ-7-エチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン (WO-A-95/12417号を参照されたい) から製造された) から、実施例 1

09の場合と同様の方法によって製造した。それを黄色泡状物として単離した。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 48.68; H, 4.18; N, 17.60。

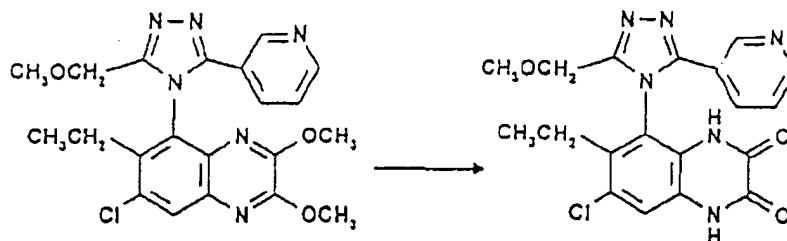
$C_{19}H_{17}N_6O_3Cl \cdot HCl \cdot H_2O$  計算値 : C, 48.83; H, 4.31;

N, 17.98。

$m/z$  (サーモスプレー) 413.0 ( $MH^+$ )。

#### 実施例113

7-クロロ-6-エチル-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-  
4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキ  
サリンジオン



標題化合物を、示された出発物質(製造例113の工程(c)、(d)および(e)、製造例114および製造例115で記載されたのと同様の方法によって7-クロロ-6-エチル-5-ニトロ-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン(WO-A-95/12417号を参照されたい)から製造された)から、実施例109の場合と同様の方法によって製造した。それを黄色泡状物として単離した。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 46.28; H, 4.17; N, 16.70。

$C_{19}H_{17}N_6O_3Cl \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$  計算値 : C, 46.41; H, 4

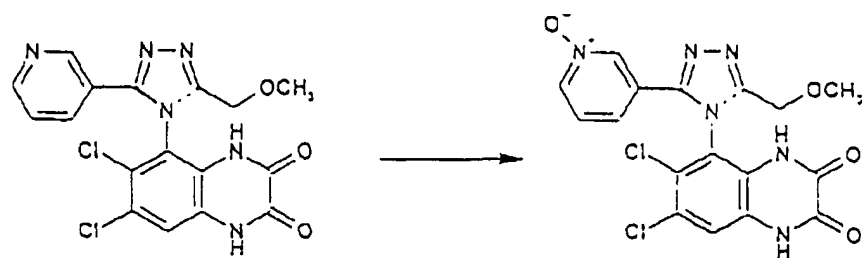
.03; N, 17.09。

$m/z$  (サーモスプレー) 413.0 ( $MH^+$ )。

#### 実施例114

(-)-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピ  
リジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3

(1H, 4H)-キノキサリンジオン

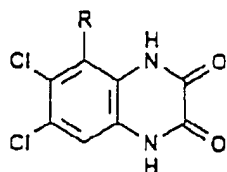


3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.85 g, 4.93ミリモル) のアセトン (20 ml) 中溶液を、(-)-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオン (実施例111を参照されたい) (1.0 g, 2.24ミリモル) のアセトン (40 ml) 中懸濁液に対して一度に加え、これは固体を全て溶解させた。その反応を室温で40分間攪拌し、その後、白色固体が形成し始めた。その反応混合物を室温で3日間攪拌した。白色固体を濾過によって集め、そしてシリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン：メタノール：氷酢酸 (90：10：1容量) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、適当な画分を一緒にし且つ濃縮した後に標題化合物 (0.16 g, 17%) を白色固体, mp > 310℃として与えた。

$[\alpha]^{25}_D - 235^\circ$  (C=0.1, エタノール)。

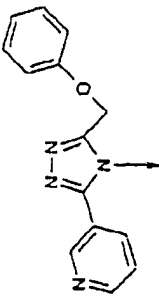
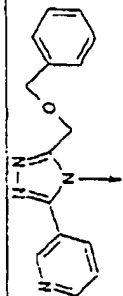
#### 実施例115～129

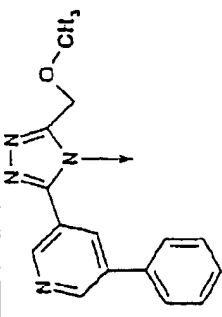
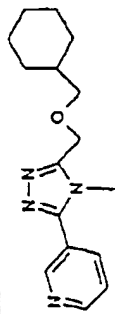
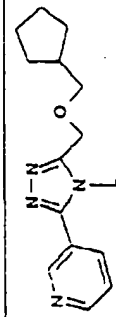
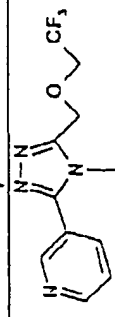
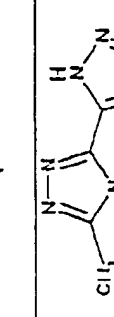
一般式

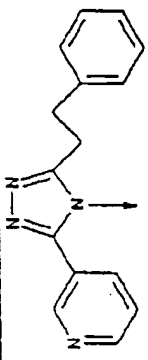
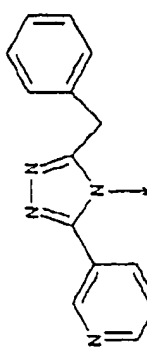
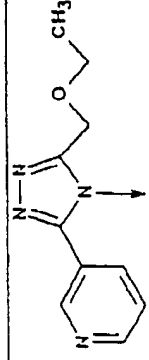
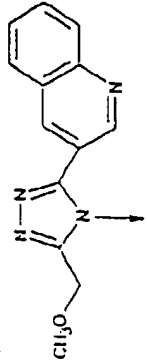
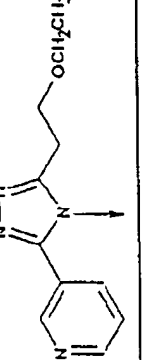


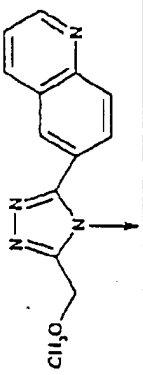
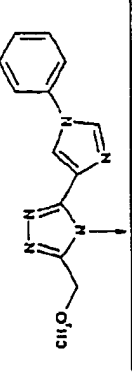
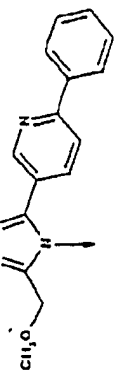
を有する次の表で示された実施例を、実施例1の場合と同様の方法によって、対応する2,3-ジメトキシキノキサリン誘導体、およびTLCによる出発物質の完全な消費にほぼ対応した反応時間を用いて製造した。

表2

実施 例番 号	R	mp (°C)	分子式	分析データ： 元素分析 (実測値 (計算値) %) または $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ (特に断らない限り)) または $\text{LRMS (m/z)}$	出発物質 製造例番号	研和溶媒 (a) 水 (b) ジエチルエー テル (c) メタノール (d) 1,4-ジオキサン (e) 酢酸エチル (f) ジイソプロピル エーテル (g) ジクロロメタン (h) アセトン
115		226-229	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6$ $\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$ $0.5 \text{ H}_2\text{O}$	C, 46.94; H, 3.26; N, 14.42 (C, 46.92; H, 3.04; N, 14.92)	135	b
116		220-223	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$ $\text{O}_3 \cdot$ $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	C, 50.62; H, 3.40; N, 15.32 (C, 50.25; H, 3.48; N, 15.29)	136	a

117		254 (分解)	$C_{23}H_{16}Cl_2N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$	C, 47.09; H, 3.58; N, 14.07 (C, 47.12; H, 3.44; N, 14.30)	137	b
118		243 (分解)	$C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.5 H_2O$	C, 48.96; H, 4.48; N, 14.88 (C, 48.91; H, 4.64; N, 14.88)	138	b
119		248 (分解)	$C_{22}H_{20}Cl_2N_6O_3 \cdot HCl \cdot 1.2 H_2O$	C, 48.42; H, 4.25; N, 15.37 (C, 48.45; H, 4.32; N, 15.41)	139	b
120		257 (分解)	$C_{18}H_{11}Cl_2F_3N_6O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	C, 39.92; H, 2.65; N, 15.27 (C, 39.91; H, 2.61; N, 15.51)	140	b
121		291-293	$C_{13}H_6N_8O_2Cl_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	C, 36.05; H, 2.55; N, 25.73 (C, 36.01; H, 2.56; N, 25.86)	141	b

122		290-292	$C_{23}H_{16}N_6O_2$ $Cl_2 \cdot H_2O$	C, 55.65; H, 3.43; N, 16.76 (C, 55.55; H, 3.65; N, 16.90)	142	b
123		>300	$C_{22}H_{14}N_6O_2$ $Cl_2 \cdot 1.75 H_2O$	C, 53.11; H, 3.12; N, 16.84 (C, 53.19; H, 3.55; N, 16.92)	143	b
124		固形 泡状物	$C_{18}H_{14}Cl_2N_6$ $O_3 \cdot HClO.33$ ジオキサン $1.1 H_2O$	C, 45.08; H, 3.81; N, 15.74 (C, 44.75; H, 3.86; N, 16.20)	144	b
125		固形 泡状物	$C_{21}H_{14}N_6O_3$ $Cl_2 \cdot 2HCl \cdot 2 H_2O$	C, 43.93; H, 3.48; N, 14.23 (C, 43.62; H, 3.49; N, 14.53)	145	b
126		>300	$C_{19}H_{16}N_6O_3$ $Cl_2 \cdot 2 HCl \cdot 1.4 H_2O$	C, 42.05; H, 3.52; N, 15.28 (C, 41.84; H, 3.84; N, 15.41)	146	b

127		固形 泡状物	$C_{21}H_{14}N_6O_3$ $Cl_2$ $0.6 H_2O$ 0.06ジオキサン	C, 45.99; H, 3.35; N, 14.66 (C, 45.69; H, 3.19; N, 15.05)	147	b
128		231-233	$C_{21}H_{15}N_7O_3$ $Cl_2$ $1.5 H_2O$	C, 49.60; H, 3.28; N, 19.22 (C, 49.33; H, 3.55; N, 9.17)	148	a 続いて b
129		230-232	$C_{23}H_{16}N_6O_3$ $Cl_2$ $1.5 H_2O$	C, 53.09; H, 3.40; N, 15.87 (C, 52.89; H, 3.67; N, 16.09)	149	a

## 実施例 130

(-) - 6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)]

—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩

水酸化ナトリウム (1モル水溶液 0.959 ml, 0.959 ミリモル) を、  
(—) —6, 7—ジクロロ—5—[3—メトキシメチル—5—(3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオン (実施例 111 を参照されたい) (0.428 g, 0.959 ミリモル) の水 (10 ml) 中懸濁液に対して加え、そしてその混合物を 0.5 時間攪拌した。得られた溶液を濾過し、そして濾液を凍結乾燥させて、標題化合物 (0.43 g, 94%) を白色固体, mp 260℃ (分解) として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 42.90 ; H, 2.89 ; N, 17.76。

$C_{17}H_{11}Cl_2N_6NaO_3 \cdot 1.5H_2O$  計算値 : C, 42.78 ; H, 3.17 ; N, 17.61。

$[\alpha]^{25}_D = -228^\circ$  (C=0.1,  $H_2O$ )。

#### 実施例 131

(—) —6, 7—ジクロロ—5—[3—メトキシメチル—5—(3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩の静脈内用製剤

静脈内注射によって 20 mg/ml 用量の活性成分を投与するのに適当な製剤を、(—) —6, 7—ジクロロ—5—[3—メトキシメチル—5—(3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩,  $1.5H_2O$  (実施例 130 を参照されたい) (22.4 mg/単位用量)、塩化ナトリウム (9.0 mg/単位用量) および注射用水 (1.0 ml まで) を用いて調製した。

製剤を製造するためには、適当な容器中において塩化ナトリウムを全容量の 75% の水中に混合しながら溶解させる。次に、(—) —6, 7—ジクロロ—5—[3—メトキシメチル—5—(3—ピリジル)—4H—1, 2, 4—トリアゾール—4—イル】—2, 3 (1H, 4H)—キノキサリンジオンナトリウム塩, 1



5 H<sub>2</sub>Oを加え且つ混合することによって溶解させる。次に、その溶液を水で容量まで調製し、そして透明化用0.2ミクロンフィルターを介して濾過する。その濾液を、最終透明化用フィルターを用いて無菌条件下で滅菌10mlガラスアンプル中に充填し、そしてアンプルを密封する。

次の製造例は、前述の実施例で用いられたいくつかの中間体の合成を詳しく説明する。

#### 製造例 1

##### 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン



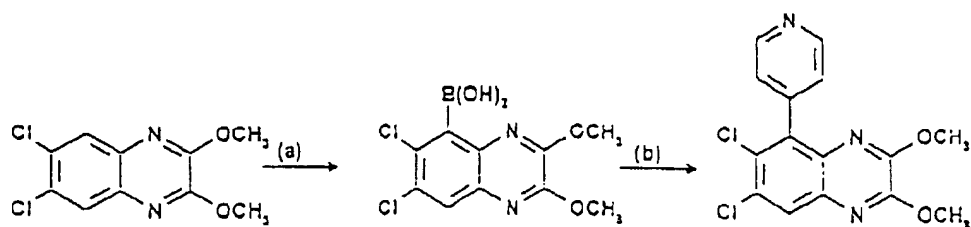
ナトリウムメトキシドの溶液（メタノール中25% w t / v, 190 mL, 880ミリモル）を、2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン（106 g, 400ミリモル）のメタノール（1400 mL）中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で滴加した。3日後、ナトリウムメトキシドの溶液（メタノール中25% w t / v, 40 mL, 190ミリモル）に続いてテトラヒドロフラン（300 mL）を加えた。その反応混合物を還流下で5分間加熱し、冷却し、減圧下で濃縮して少量にし、そして水（500 mL）中に注いだ。その沈澱を濾過によって集め且つ水で洗浄して、標題化合物（97 g, 95%）を桃色固体, mp 144~146℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ = 4.14（6H, s）, 7.88（2H, s）。

m/z（サーモスプレー）259（MH<sup>+</sup>）。

#### 製造例 2

##### 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-ピリジル)キノキサリン



(a) リチウムジイソプロピルアミドモノ (テトラヒドロフラン) (シクロヘキサン中 1.5 M, 6.18 mL, 9.26 ミリモル) を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン (製造例 1, 2.0 g, 7.72 ミリモル) の乾燥テトラヒドロフラン (150 mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下において  $-78^{\circ}\text{C}$  で加えた。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間後、ホウ酸トリメチル (1.47 mL, 2.0 g, 19.3 ミリモル) を加えた。その溶液を更に 1 時間攪拌した後、18 時間放置して室温に達させた。水 (50 mL) を加え、その溶液を 2 M 塩酸水溶液で pH 1 まで酸性にし、そしてジクロロメタン (3 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン:メタノール (10:0~99:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸 (0.610 g, 26%) を淡褐色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 3.97$  (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.50 (2 H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 303 ( $\text{MH}^+$ )。

(b) 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL)、エタノール (0.5 mL) およびトルエン (10 mL) の混合物中の 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸 (0.27 g, 0.89 ミリモル)、4-ブromoピリジン (0.14 g, 0.89 ミリモル) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.031 g, 0.026 ミリモル) の混合物を、窒素下の還流下で 24 時間加熱した。冷却した後、その混合物を水 (20 mL) とジ

クロロメタン (20 mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロ

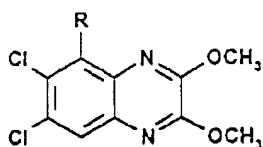
メタン (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮して褐色固体を与え、これを、シリカゲル上においヘキサン：酢酸エチル (3：1 容量) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.113 g, 38%) をベージュ色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.80 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.30 (2H, d, J = 5 Hz), 7.97 (1H, s), 8.73 (2H, d, J = 5 Hz)。

m/z (サーモスプレー) 336 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例 3 ~ 5

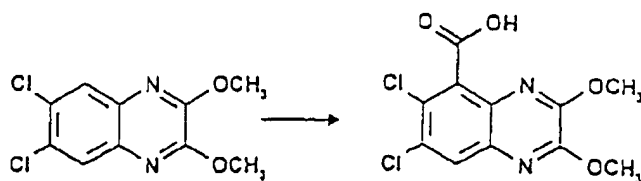
次の表で示された化合物を、製造例 2 の b 部分の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-ホウ酸、および 4-ブロモピリジンの代りの適当な複素環式臭化物 (R-Br) を用いて製造した。



製造例 番号	R	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) および m/z
3		δ = 3.77 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.35 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=5Hz). (サーモスプレー) 336 (MH <sup>+</sup> )
4		δ = 3.77 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.38 (1H, t, J=3Hz), 8.00 (1H, s), 8.95 (2H, d, J=3Hz). (サーモスプレー) 337 (MH <sup>+</sup> )
5		δ = 3.89 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.02 (1H, s), 8.83 (2H, s), 9.26 (1H, s). (サーモスプレー) 337 (MH <sup>+</sup> )

#### 製造例 6

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸

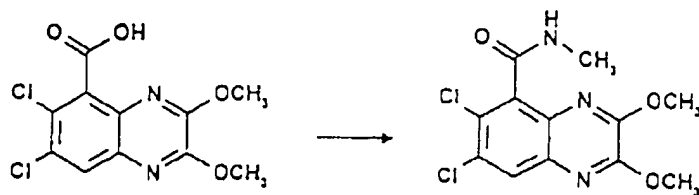


リチウムジイソプロピルアミドモノ（テトラヒドロフラン）（シクロヘキサン中1.5M, 15.5mL, 23.3ミリモル）を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン（製造例1, 5.0g, 19.3ミリモル）の乾燥テトラヒドロフラン（150mL）中攪拌懸濁液に対して窒素下において-78℃で加えた。その反応混合物をこの温度で1時間攪拌した後、その溶液中に無水二酸化炭素を-78℃で1時間通気した。飽和塩化アンモニウム水溶液（80mL）を加え、そして得られた混合物を室温に達させ、2M塩酸水溶液を用いてpH1まで酸性にし、そして酢酸エチル（3x50mL）で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を1M水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。その水溶液を、2M塩酸水溶液を用いてpH1まで酸性にし、そしてジクロロメタン（3x50mL）で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）且つ減圧下で濃縮して、標題化合物（4.0g, 68%）を淡褐色固体、mp 230~232℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ=3.98（3H, s）, 4.04（3H, s）, 8.02（1H, s）, 13.85（1H, br s）。

#### 製造例7

6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-(N-メチルカルバモイル)キノキサリン



6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸（製造例6, 0.890g, 2.93ミリモル）のジクロロメタン（25mL）中、窒素下室温溶液に対して、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（50μL, 47.

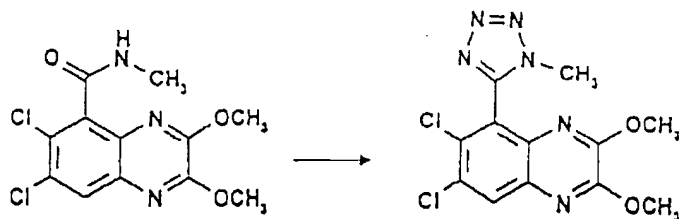
2 mg, 0.64 ミリモル) に続いて塩化オキサリル (0.338 mL, 3.8 ミリモル) を加えた。0.5 時間後、その混合物を減圧下で濃縮した。その残留物に対して窒素下の室温で、ジクロロメタン (10 mL) に続いてメチルアミン (エタノール中 33% w/w 溶液, 10 mL, 80.3 モル) を加えた。10 分後、その混合物を減圧下で蒸発させ、そして残留物をジクロロメタン (20 mL) と 1M 塩酸水溶液とに分配した。有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上において溶離剤としてジクロロメタン:メタノール (100:0~99:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して固体を与え、これをトルエンから再結晶させて、標題化合物 (0.570 g, 61%) を白色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.11 (3H, d,  $J$  = 3 Hz), 4.10 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.87 (1H, br d,  $J$  = 3 Hz), 7.87 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 316 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例 8

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) キノキサリン



五塩化リン (0.136 g, 0.65 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル) キノキサリン (製造例 7, 0.197 g, 0.62 ミリモル) のトルエン (7 mL) 中溶液に対して加え、そし

てその混合物を窒素下の還流下において 1 時間加熱した。その反応を室温まで冷

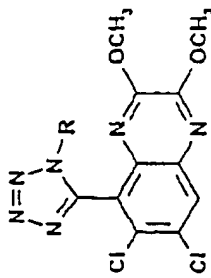
却し、そしてアジ化トリメチルシリル ( $123\mu\text{L}$ ,  $0.107\text{g}$ ,  $0.93\text{ミリモル}$ ) を加えた。室温で18時間攪拌した後、希アンモニア水溶液 ( $20\text{mL}$ ) を加え、そしてその混合物をジクロロメタン ( $3 \times 50\text{mL}$ ) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 ( $0.080\text{g}$ ,  $38\%$ ) を白色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $300\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 3.84$  ( $3\text{H}$ , s),  $3.90$  ( $3\text{H}$ , s),  $4.14$  ( $3\text{H}$ , s),  $8.15$  ( $1\text{H}$ , s)。




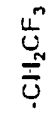
$m/z$  (サーモスプレー)  $341$  ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例 9 ~ 17

次の表で示された化合物を、製造例7および8の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボン酸、およびメチルアミンの代りの適当な第一アミン ( $\text{R-NH}_2$ ) を用いて製造した。



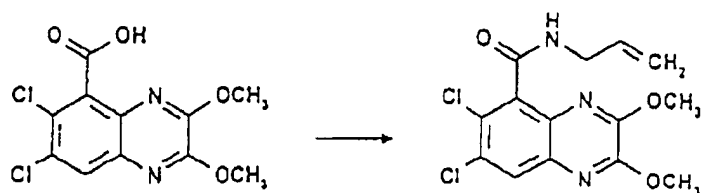
製造例 番号	R	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) および m/z	製造例 8 からの変更
9		δ = 1.18 (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.72 (4H, m), 1.94 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.08 (1H, m), 8.32 (1H, s). (サ-モスブレ-) 409 (MH <sup>+</sup> )	フラッシュクロマトグラフィー せず。酢酸エチルで研和。
10		δ = 3.18 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.92 (2H, m), 7.10 (3H, m), 8.10 (1H, s). (サ-モスブレ-) 431 (MH <sup>+</sup> )	-
11		δ = 3.64 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.84 (1H, d, J=18Hz), 5.10 (1H, d, J=18Hz), 8.12 (1H, s). (サ-モスブレ-) 399 (MH <sup>+</sup> )	-
12		δ = 1.58 (6H, m), 3.80 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.28 (1H, m), 8.14 (1H, s). (サ-モスブレ-) 369 (MH <sup>+</sup> )	-
13	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	δ = 1.46 (3H, t, J=10Hz), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.20 (2H, m), 8.16 (1H, s). (サ-モスブレ-) 355 (MH <sup>+</sup> )	-

14		$\delta = 3.64$ (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.26 (1H, d, J=18Hz), 5.44 (1H, d, J=18Hz), 6.84 (2H, m), 7.12 (3H, m), 8.06 (1H, s). (サ-モスブレ-) 417 (MH <sup>+</sup> )	-
15		$\delta = 3.14$ (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.24 (1H, m), 4.40 (1H, m), 8.12 (1H, s). (サ-モスブレ-) 385 (MH <sup>+</sup> )	-
16		$\delta = 3.80$ (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.38 (5H, m), 8.06 (1H, s). (サ-モスブレ-) 403 (MH <sup>+</sup> )	Spherisorb (商標) S50DS2 カラム 上で70:30容量の水:メタノールで 溶離する逆相分離用高性能液体クロ マトグラフィーによって単離された
17		$\delta = 3.82$ (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.88 (2H, q, J=8Hz), 8.18 (1H, s). (サ-モスブレ-) 409 (MH <sup>+</sup> )	クロマトグラフィー溶離剤: 1:1~3:7容量まで変化するヘキサン :ジクロロメタンを用いる勾配溶離

## 製造例 18

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル) キノ  
キサリン





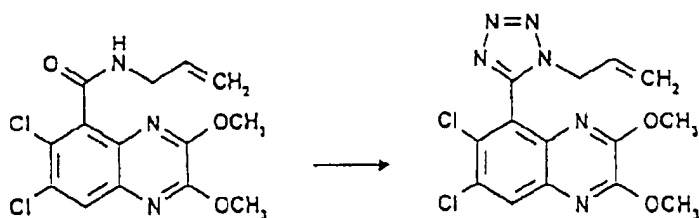
標題化合物を、製造例7の場合と同様の方法によって、メチルアミンの代りにアリルアミンを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.10 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.19 (2H, m), 5.10 (1H, d,  $J$  = 10Hz), 5.38 (1H, dd,  $J$  = 2, 10Hz), 5.85 (1H, br s), 6.00 (1H, m), 7.88 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 342 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例19

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル) キノキサリン



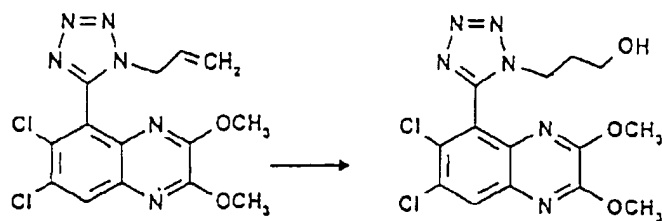
標題化合物を、製造例8の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル) キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル) キノキサリンを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3.80 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.80 (2H, m), 5.02 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.80 (1H, m), 8.10 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 367 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例20

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル]キノキサリン



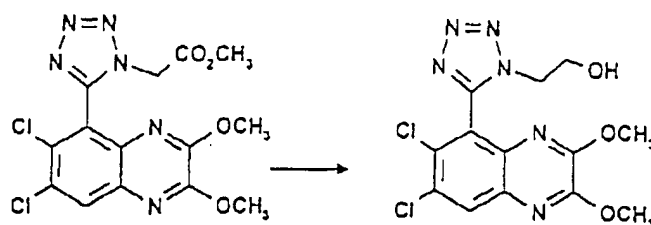
9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(テトラヒドロフラン中0.5M, 9.1mL, 4.55ミリモル)を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-アリル-1H-テトラゾール-5-イル)キノキサリン(製造例19, 0.67g, 1.82ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(15mL)中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で滴加した。その反応混合物を還流下で18時間加熱し、トリメチルアミン-N-オキシド(1.03g, 13.7ミリモル)を、その冷却反応混合物に対して少量ずつ加え、そしてその混合物を還流下で2時間加熱した後、減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン:メタノール(100:0~99.5:0.5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(0.510g, 73%)を白色固体, mp 188~189℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.04 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.30 (2H, m), 8.12 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 769 ( $\text{MH}^+$ )。

製造例21

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]キノキサリン



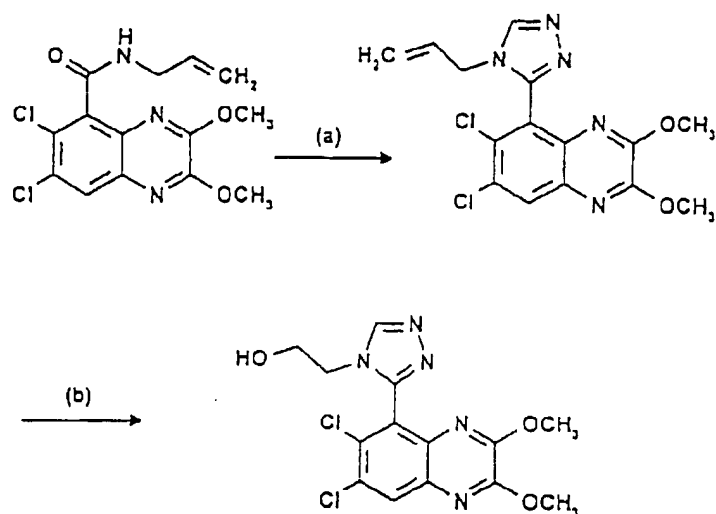
水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M，0.7mL，0.7ミリモル）を、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-（1-メトキシカルボニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル）キノキサリン（製造例11，0.126g，0.32ミリモル）のジクロロメタン（15mL）中攪拌溶液に対して窒素下において-78℃で滴加した。1時間後、その反応混合物を室温まで暖め、そして水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M，0.7mL，0.7ミリモル）を加え、続いて30分後に更に水素化ジイソブチルアルミニウム（テトラヒドロフラン中1M，0.7mL，0.7ミリモル）を加えた。更に0.25時間後、飽和塩化アンモニウム溶液（20mL）をその混合物に対して加え、そして水性相をジクロロメタン（2 x 25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（50mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（99：1容量）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（93mg，79%）を白色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ=3.84（3H，s），4.08（2H，m），4.18（3H，s），4.28（2H，m），8.14（1H，s）。

m/z（サーモスプレー）371（MH<sup>+</sup>）。

#### 製造例22

6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-[4-（2-ヒドロキシエチル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル]キノキサリン



(a) 五塩化リン (0.67 g, 3.22 ミリモル) を、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル)キノキサリン (製造例 18, 1.0 g, 2.93 ミリモル) のトルエン (40 mL) 中攪拌懸濁液に対して室温で加えた後、還流下で1時間加熱した。冷却した後、ホルミルヒドラジン (0.585 g, 8.79 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.592 g, 8.79 ミリモル) を加え、そしてその混合物を還流下で1時間加熱した。冷却した後、その混合物を酢酸エチル (60 mL) と10% w/w 炭酸カリウム水溶液 (60 mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル (1 : 10 ~ 1 : 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(4-アリル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン (0.112 g, 10%) を白色固体, mp 206 ~ 208℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3.88 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.37 (2H, d,  $J$  = 3 Hz), 5.16 (2H, m), 5.79 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 366 ( $\text{MH}^+$ )。

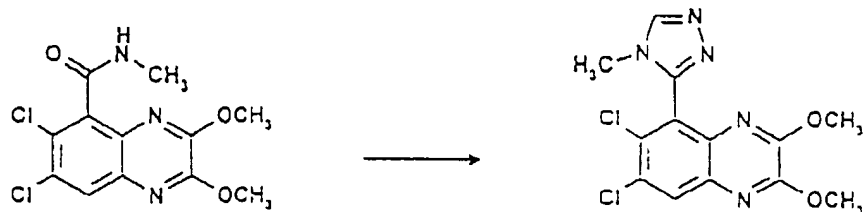
(b) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-アリル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン (0.1 g, 0.273ミリモル) のジクロロメタン (3 mL) 中溶液を-70℃まで冷却し、そしてオゾン/酸素流を0.5時間通過させた。次に、窒素流を0.25時間通過させた後、メタノール (3 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (0.026 g, 0.683ミリモル) を加えた。室温まで加温した後、その混合物をジクロロメタン (10 mL) とブライン (10 mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上において酢酸エチル:メタノール (100:0~95:5 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.042 g, 40%) をオフホワイト固体, mp 212~214℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.78 (2H, m), 3.7 (3H, s), 3.92 (2H, m), 4.18 (3H, s), 8.07 (1H, s), 8.63 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 370 (MH<sup>+</sup>)。

### 製造例 23

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン



標題化合物を、製造例 22 の工程 (a) の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-アリルカルバモイル)キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(N-メチルカルバモイル)キノキサリン (製造例 7) を用いて製造した。シリカゲル上においてトル

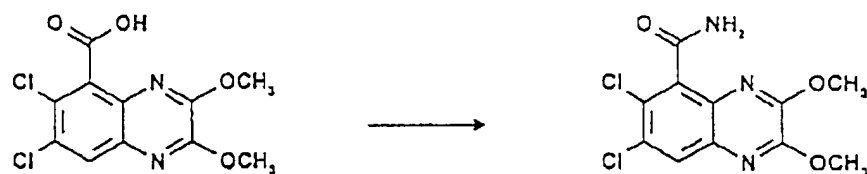
エン：酢酸エチル（1：1～0：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、オフホワイト固体を与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  = 3.52（3H, s）, 3.88（3H, s）, 4.17（3H）, 8.07（1H, s）, 8.37（1H, s）。

$m/z$ （サーモスプレー）340（ $\text{MH}^+$ ）。

#### 製造例24

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボキサミド



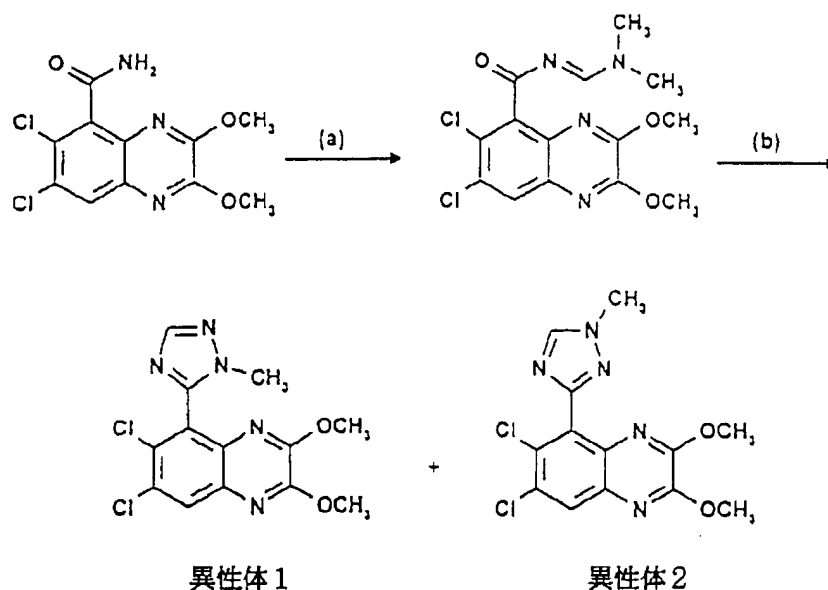
標題化合物を、製造例7の場合と同様の方法によって、メチルアミンの代りに気体アンモニアを用いて製造して、淡黄色固体を与えた（処理中にクロマトグラフィーは必要なかった）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  = 4.00（3H, s）, 4.06（3H, s）, 7.80（1H, br. s）, 7.92（1H, br. s）, 8.00（1H, s）。

$m/z$ （サーモスプレー）302（ $\text{MH}^+$ ）。

#### 製造例25

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（異性体1）および6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)キノキサリン（異性体2）



(a) N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (25 mL) 中の6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボキサミド (製造例24, 1.96 g, 6.49ミリモル) を、還流下で2時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物をジエチルエーテルで研和して、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-イルカルボニル]ホルムアミジン (2.14 g, 92%) を淡黄色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.18 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.88 (1H, s), 8.62 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 357 (MH<sup>+</sup>)。

(b) N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチル-N<sup>2</sup>-[6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン-5-イルカルボニル]ホルムアミジン (2.14 g, 5.99ミリモル) およびヒドラジン水和物 (0.599 g, 11.98ミリモル) の氷酢酸 (80 mL) 中混合物を、還流下で2時間加熱した。冷却した後、その固体を濾過によって集め且つジエチルエーテルで洗浄した。この固体の一部分 (1.108 g) を、乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中に窒素下の室温

で懸濁させ、そして水素化ナトリウム（油中80%w/w分散液，0.122g，4.08ミリモル）で処理した。0.25時間攪拌した後、ヨードメタン（0.579g，4.08ミリモル）を加え、そしてその混合物を50℃で6時間加熱した。その混合物を冷却し、濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。その残留物をジクロロメタン（80mL）とブライン（80mL）とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロメタン（2 x 80mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル（4：1～1：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-（2-メチル-2H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）キノキサリン（0.18g，10%）として暫定的に与えられる異性体1を白色固体，mp 208～210℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ=3.73（3H，s），3.89（3H，s），4.18（3H，s），8.10（1H，s），8.13（1H，s）。

m/z（サーモスプレー）340（MH<sup>+</sup>）。

次に溶離される生成物である、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-（1-メチル-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）キノキサリン（0.11g，6%）として暫定的に与えられる異性体2は、白色固体，mp 184～186℃として得られた。

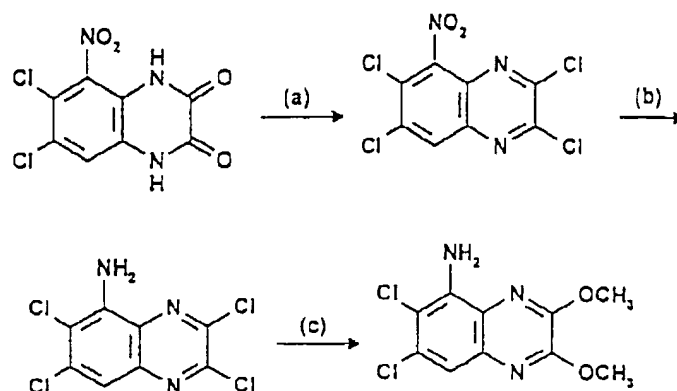
<sup>1</sup>H-NMR（300MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ=3.90（3H，s），4.09（3H，s），4.16（3H，s），8.02（1H，s），8.28（1H，s）。

m/z（サーモスプレー）340（MH<sup>+</sup>）。

## 製造例26

5-アミノ-6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシキノキサリン





(a) 6, 7-ジクロロ-5-ニトロ-2, 3 (1 H, 4 H) -キノキサリンジオン (WO-A-94/00124号の実施例1, 84 g, 0.34モル)、塩化チオニル (840 mL) およびジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合物を、還流下で3時間加熱し、冷却し、そして減圧下で濃縮した。酢酸エチル (300 mL) を加え、そして減圧下の蒸発によって除去した後、この手順を石油エーテル (b p 100~120℃) で繰返した。固体残留物を石油エーテル (b p 100~120℃) から再結晶させて、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロキノキサリン (78 g, 73%) を淡黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 8.6$  (1 H, s)。

(b) 塩化スズ (II) 二水和物 (346.3 g, 1.54モル) を、2, 3, 6, 7-テトラクロロ-5-ニトロキノキサリン (96.2 g, 0.31モル) の酢酸エチル (1.8 L) 中溶液に対して加えた。その混合物を還流下で4時間加熱し、冷却し、そして過剰の飽和重炭酸ナトリウム水溶液中に注意深く注いだ。その混合物を、セライト (CELITE) (商標) を介して濾過し、酢酸エチルで充分に洗浄した。濾過ケーキを追加の酢酸エチルで浸軟させ、そしてその固体材料を濾去した。合わせた酢酸エチル相を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮して、5-アミノ-2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン (73.4 g, 84%) を黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 5.45$  (2 H, br, s),

7.47 (1 H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 385 ( $MH^+$ )。

(別の製造において、この還元工程は、水性酢酸中において鉄やすり屑を用いて行われた)。

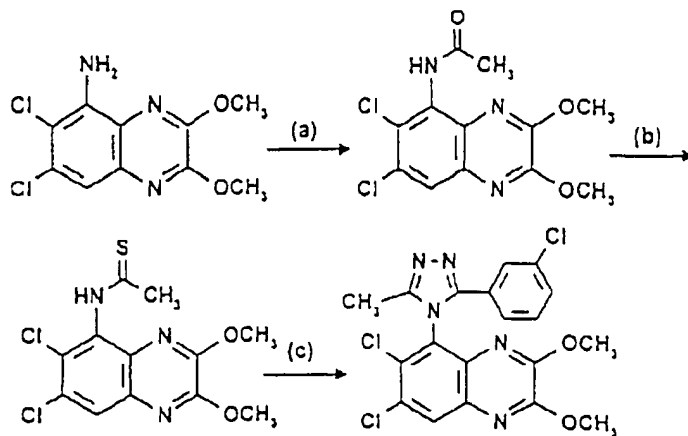
(c) ナトリウムメトキシドの溶液 (メタノール中 25% w/w, 274 mL, 1.28 モル) を、5-アミノ-2, 3, 6, 7-テトラクロロキノキサリン (72.4 g, 0.256 モル) の乾燥メタノール (1 L) 中懸濁液に対して加え、そして得られた混合物を還流下で 30 分間加熱した。その混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、そして残留物を水と酢酸エチルとに分配した (合計 8 L)。有機抽出物を乾燥させ ( $MgSO_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノールで研和した後、ジクロロメタン (2 L) 中に溶解させ、そして濾過した。その濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色固体 (55.0 g, 79%) として与えた。

$^1H-NMR$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 4.13 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.07 (2H, br s), 7.26 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 274 ( $MH^+$ )。

#### 製造例 27

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 塩化アセチル (5.71 mL, 6.30 g, 80.3 ミリモル) を、5

-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン (製造例 26,

20.49 g, 64.8ミリモル)のトルエン(500 mL)中で激しく攪拌された懸濁液に対して加え、そして得られた混合物を還流下で2時間加熱した。冷却した後、その生成物を濾過によって集め、トルエンで洗浄し、そして吸引によって15時間乾燥させて、5-アセトアミド-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン(20.49 g, 89%)をベージュ色固体として生成した。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 2.11 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.91 (1H, s), 9.80 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 316 ( $\text{MH}^+$ )。

(b) 5-アセトアミド-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン(20.49 g, 64.8ミリモル)を、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬)(15.7 g, 38.9ミリモル)のトルエン(432 mL)中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で加えた。その混合物を還流温度まで25分間暖め且つその温度で更に90分間維持した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-チオアセトアミドキノキサリン(17.54 g, 81%)を黄色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 2.70 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.05 (3H, s), 8.05 (1H, s), 11.74 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 332 ( $\text{MH}^+$ )。

(c) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-チオアセトアミドキノキサリン(250 mg, 0.753ミリモル)、3-クロロベンズヒドラジド(167 mg, 0.978ミリモル)、酸化水銀(II)(163 mg, 0.753ミリモル)、粉末4 Åモレキュラーシーブ(175 mg)およびn-ブタノール(7 mL)の混合物を、還流下で18時間加熱した。冷却した後、その混合物を、

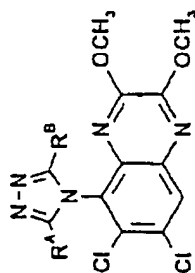
アーボセル (ARBOCEL) (商標) 濾過助剤を介して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して緑色固体を与え、これをジクロロメタン中に溶解させ、2 M塩酸水溶液に続いてブラインで2回洗浄した後、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール (98：2容量) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (120 mg, 35%) を淡黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.21 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.13 (2H, s), 7.25 (1H, 不明瞭), 7.49 (1H, s), 8.08 (1H, s)。

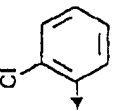
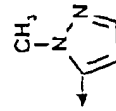

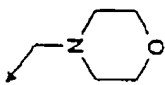
$m/z$  (サーモスプレー) 450 ( $\text{MH}^+$ )。






#### 製造例 28 ~ 95

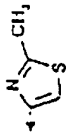
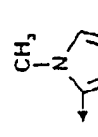
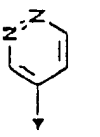
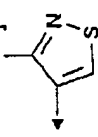
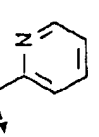
次の表で示された化合物を、製造例 27 の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン、および適当な酸塩化物 ( $\text{R}^{\text{A}}\text{COCl}$ ) およびヒドラジド ( $\text{R}^{\text{B}}\text{CONHNH}_2$ ) を用いて製造した。




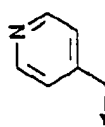
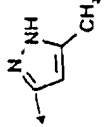
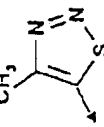
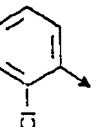
製造 例番 号	酸塩化物 からのR <sup>A</sup>	ヒドラジド からのR <sup>B</sup>	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) またはm/zまたは元素分析 (%)	工程(c)の処理お よびクロマトグラ フィー溶離剤変更	ヒドラジド の参考文献
28	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		-	δ = 1.24 (3H, t, J=8Hz), 2.45 (1H, dq, J=15, 8Hz), 2.59 (1H, dq, J=15, 8Hz), 3.88 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.24 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, br s), 8.51-8.55 (1H, m). m/z (サ-モスプレー) 431 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず	-
29	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-	δ = 1.18 (3H, t, J=8Hz), 2.12 (3H, s), 2.36-2.50 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.09 (1H, s). m/z (サ-モスプレー) 368 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず	-
30	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -		-	δ = 1.20 (3H, t, J=8Hz), 2.47 (1H, dq, J=15, 8Hz), 2.68 (1H, dq, J=15, 8Hz), 3.38 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=9Hz), 6.86 (1H, J=9Hz), 7.23 (1H, m, 不明瞭), 7.48 (1H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, s). m/z (サ-モスプレー) 460 (MH <sup>+</sup> ).	-	-

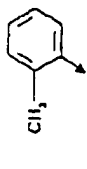
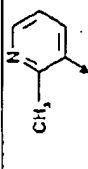
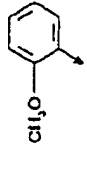
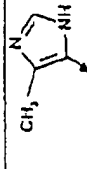
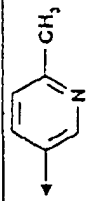
31	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$		-	$\delta = 1.24$ (3H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.48-2.58 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, m), 7.26 (3H, m, 不明瞭), 7.98 (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) 460 ( $\text{MH}^+$ ).	-	-
32	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$	H	-	$\delta = 1.24$ (3H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.09 (1H, s), 8.11 (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) 354 ( $\text{MH}^+$ ).	-	-
33	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$		-	$\delta = 1.24$ (3H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.50 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.21 (3H, s), 5.29 (1H, s), 5.44 (1H, s), 7.19 (1H, s), 8.08 (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) 433.6 ( $\text{MH}^+$ ).	-	製造例121
34	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$		-	$\delta = 1.19$ (3H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 1.99 (6H, s), 2.44 (2H, m), 3.38 (2H, q, $J=12\text{Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.15 (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) 410.6 ( $\text{MH}^+$ ).	酸洗浄せず	-
35	$\text{CH}_3\text{CH}_2-$		-	$\delta = 1.20$ (3H, t, $J=8\text{Hz}$ ), 2.21 (2H, br d), 2.49 (2H, m), 3.21 (2H, br d), 3.51 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.19 (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) 452.9 ( $\text{MH}^+$ ).	酸洗浄せず	<u>Eur. J. Med. Chem.</u> , 1994, 389.

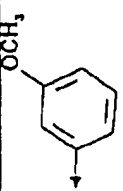
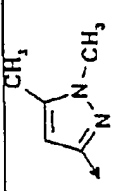
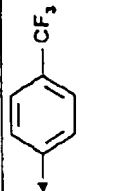

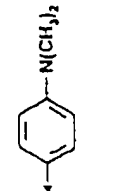
36	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.04$ (3H, s), $3.80$ (3H, s), $4.14$ (3H, s), $7.23$ (2H, d, J=6Hz), $8.13$ (1H, s), $8.50$ (2H, d, J=6Hz). $m/z$ (サーモスプレー) $417$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 99:1容量の酢酸エチル：メタノール	-
37	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.13$ (3H, s), $3.77$ (3H, s), $4.11$ (3H, s), $7.07$ (1H, m), $7.67$ (1H, t, J=8Hz), $7.98$ (1H, d, J=5Hz), $8.05$ (1H, s), $8.28$ (1H, d, J=8Hz). $m/z$ (サーモスプレー) $417$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 99:1容量の酢酸エチル：メタノール	Aust. J. Chem., 38(10), 1491 (1985)
38	CH <sub>3</sub> -		200-202 (分解)	$\delta = 2.27$ (3H, s), $3.75$ (3H, s), $4.15$ (3H, s), $7.99$ (1H, m), $8.07$ (1H, s), $8.39$ (1H, m), $9.52$ (1H, m). $m/z$ (サーモスプレー) $418$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 酢酸エチル	Chem. Absl., 103, 104893e (1985)
39	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.27$ (3H, s), $3.77$ (3H, s), $4.14$ (3H, s), $7.09$ (1H, t, J=5Hz), $8.05$ (1H, s), $8.50$ (2H, d, J=5Hz). $m/z$ (サーモスプレー) $418$ (MH <sup>+</sup> ).	-	製造例117
40	CH <sub>3</sub> -		183-185	$\delta = 2.23$ (3H, s), $3.85$ (3H, s), $4.17$ (3H, s), $7.25$ (1H, m), $7.88$ (1H, m), $8.08$ (1H, s), $8.43$ (1H, m), $8.52$ (1H, m). $m/z$ (サーモスプレー) $417$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	-

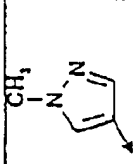
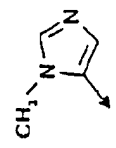
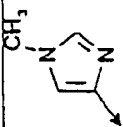
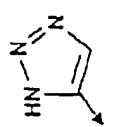
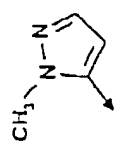
41	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.21$ (3H, s), $2.32$ (3H, s), $3.78$ (3H, s), $4.13$ (3H, s), $7.69$ (1H, s), $8.08$ (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) $437$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	Anal. J. Chem., 38(8), 1257 (1985)
42	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.20$ (3H, s), $3.86$ (3H, s), $3.99$ (3H, s), $4.12$ (3H, s), $5.4$ (1H, m), $5.85$ (1H, m), $6.65$ (1H, m), $8.10$ (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) $419$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	-
43	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.16$ (3H, s), $3.74$ (3H, s), $4.08$ (3H, s), $7.24$ (1H, m), $8.30$ (1H, s), $9.08$ (1H, m), $9.24$ (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) $418$ (MH <sup>+</sup> ).	ヘキサン: 酢酸 エチル (1:1容量)	J. Am. Chem. Soc., 75, 4086 (1953)
44	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.27$ (3H, s), $2.71$ (3H, s), $3.89$ (3H, s), $4.15$ (3H, s), $8.00$ (1H, s), $8.08$ (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) $437$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	J. Chem. Soc., 1963, 2032
45	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.16$ (3H, s), $3.75$ (3H, s), $4.12$ (1H, s), $4.17$ (1H, s), $6.91$ (1H, t, J=4Hz), $7.26$ (1H, 不明瞭), $7.42$ (1H, t, J=4Hz), $8.00$ (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) $430.8$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	J. Am. Chem. Soc., 75, 1933 (1953)


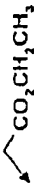
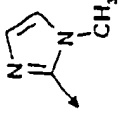
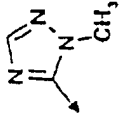


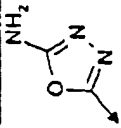
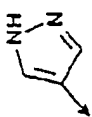
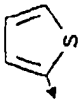
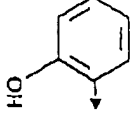
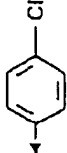
46	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.15$ (3H, s), $3.76$ (3H, s), $3.78$ (1H, d, J=15Hz), $4.05$ (1H, d, J=15Hz), $4.17$ (3H, s), $6.98$ (1H, m), $7.30$ (1H, d, J=9Hz), $7.86$ (1H, s), $8.06$ (1H, s), $8.14$ (1H, d, J=5Hz). $m/z$ (サ-モスブレ-) $430.8$ (MH <sup>+</sup> ).	製造例120
47	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.17$ (3H, s), $3.78$ (3H, s), $3.80$ (1H, d, J=15Hz), $4.01$ (1H, d, J=15Hz), $4.17$ (3H, s), $6.79$ (2H, d, J=5Hz), $8.05$ (1H, s), $8.22$ (2H, d, J=15Hz). $m/z$ (サ-モスブレ-) $431.0$ (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 J. Am. Chem. Soc., 1953, 1933.
48	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.20$ (3H, s), $2.22$ (3H, s), $3.80$ (3H, s), $4.16$ (3H, s), $6.19$ (1H, 幅広 s), $8.08$ (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) $420.0$ (MH <sup>+</sup> ).	-
49	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.28$ (3H, s), $3.03$ (3H, s), $3.81$ (3H, s), $4.18$ (3H, s), $8.18$ (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) $437.6$ (MH <sup>+</sup> ).	-
50	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.29$ (3H, s), $4.00$ (3H, s), $4.15$ (3H, s), $7.09$ (1H, t, J=8Hz), $7.25$ (2H, m, 不明瞭), $7.34$ (1H, d, J=8Hz), $8.01$ (1H, s). $m/z$ (サ-モスブレ-) $451.2$ (MH <sup>+</sup> ).	-

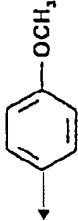

51	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		-	δ = 2.23 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.17 (3H, s), 6.89 (2H, s), 7.18 (3H, s), 7.99 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 429.2 (MH <sup>+</sup> ).	-	-
52	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		-	δ = 2.22 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.96 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=4Hz). m/z (サ-モスブレ-) 431.1 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	製造例118
53	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		-	δ = 2.28 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=8Hz), 6.86 (1H, t, J=5Hz) 7.25 (1H, 不明瞭), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 446.1 (MH <sup>+</sup> ).	-	-
54	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		-	δ = 2.21 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.19 (1H, s), 8.03 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 420.0 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	製造例119
55	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		-	δ = 2.21 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.83 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, s). m/z (サ-モスブレ-) 431.1 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	J. Prak. Chem., 1932, 133

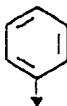
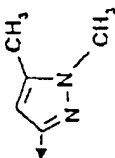
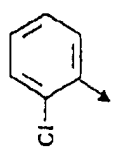
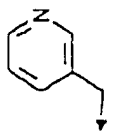
56	CH <sub>3</sub> -		固形泡状物	$\delta = 2.22$ (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.82 (2H, m), 7.06 (2H, m), 8.05 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 446 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル	-
57	CH <sub>3</sub> -		油状物	$\delta = 2.03$ (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.17 (3H, s), 5.25 (1H, s), 8.10 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 434 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル	Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ., 13(2), 145 (1990).
58	CH <sub>3</sub> -		固形泡状物	$\delta = 2.23$ (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.50 (4H, m), 8.08 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 484.5 (MH <sup>+</sup> ).	ヘキサン: 酢酸エチル (1:1~1:3~0:1容量まで変化)を用いる勾配溶離	-
59	CH <sub>3</sub> -		232-234	$\delta = 0.90$ (3H, t, J=8Hz), 1.58 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.30 (1H, s), 8.06 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 448.5 (MH <sup>+</sup> ).	ヘキサン: 酢酸エチル (1:3~0:1容量まで変化)を用いる勾配溶離	製造例123
60	CH <sub>3</sub> -		油状物	$\delta = 2.18$ (3H, s), 2.87 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.47 (2H, dd, J=8Hz), 7.22 (2H, dd, J=8Hz), 8.04 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 459.5 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。ジクロロメタン: メタノール (100:0~99:1容量まで変化)を用いる勾配溶離	-

61	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.20$ (3H, s), 3.80 (3H, s), $\delta = 3.83$ (3H, s), 4.15 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.05 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 420.3 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル: メタ ノール (2:98容量)	製造例124
62	CH <sub>3</sub> -		固形泡状物	$\delta = 2.22$ (3H, s), 3.83 (3H, s), $\delta = 4.02$ (3H, s), 4.17 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 419.8 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 酢酸エチル: メタ ノール (100:0~ 98:2容量まで変化) を用いる勾配分離	J. Am. Chem. Soc., 1949, 2444
63	CH <sub>3</sub> -		固形泡状物	$\delta = 2.20$ (3H, s), 3.60 (3H, s), $\delta = 3.80$ (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.05 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 420.1 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 酢酸エチル: メタ ノール (100:0~ 98:2容量まで変化) を用いる勾配分離	J. Chem. Soc., 1928, 31
64	CH <sub>3</sub> -		-	$\delta = 2.26$ (3H, s), 3.79 (3H, s), $\delta = 4.17$ (3H, s), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, br s). $m/z$ (サーモスプレー) 407 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル	製造例126
65	CH <sub>3</sub> -		固形泡状物	$\delta = 2.23$ (3H, s), 3.85 (3H, s), $\delta = 4.15$ (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.2 (1H, s), 8.10 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレー) 420.5 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル	製造例121

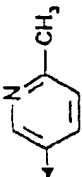
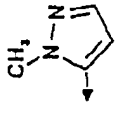
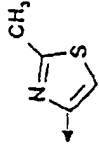
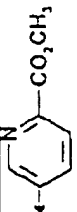
66	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		222-225	<p><math>\delta = 2.25</math> (3H, s), <math>3.90</math> (3H, s), <math>4.20</math> (3H, s), <math>4.38</math> (2H, s), <math>7.48</math> (2H, d, <math>J=10\text{Hz}</math>), <math>7.66</math> (2H, d, <math>J=10\text{Hz}</math>), <math>8.13</math> (1H, s).</p> <p><math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>528</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酢酸エチル : ヘキサン (95:5~100:0 容量まで変化する) を用いる勾配	J. Prakt. Chem., 91, 431 (1915).
67	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	196-198	<p><math>\delta = 1.24</math> (3H, t, <math>J=7\text{Hz}</math>), <math>2.24</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.16</math> (3H, s), <math>4.24</math> (2H, q, <math>J=7\text{Hz}</math>), <math>8.07</math> (1H, s).</p> <p><math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>412</math> (MH<sup>+</sup>).</p>		J. Prakt. Chem., 91, 431 (1915).
68	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		油状物	<p><math>\delta = 1.17</math> (3H, t, <math>J=5\text{Hz}</math>), <math>2.19</math> (3H, s), <math>3.53</math> (1H, d, <math>J=14\text{Hz}</math>), <math>3.66</math> (1H, d, <math>J=14\text{Hz}</math>), <math>3.91</math> (3H, s), <math>3.93</math> (2H, q, 不明瞭), <math>4.18</math> (3H, s), <math>8.08</math> (1H, s).</p> <p><math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>426</math> (MH<sup>+</sup>).</p>		J. Prakt. Chem., 125, 218 (1930).
69	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		242-245	<p><math>\delta = 2.23</math> (3H, s), <math>3.81</math> (3H, s), <math>4.12</math> (3H, s), <math>4.16</math> (3H, s), <math>7.03</math> (1H, s), <math>7.50</math> (1H, s), <math>8.05</math> (1H, s).</p> <p><math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>420</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。	製造例125
70	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		248-249	<p><math>\delta = 2.27</math> (3H, s), <math>3.78</math> (3H, s), <math>4.14</math> (3H, s), <math>4.38</math> (3H, s), <math>7.53</math> (1H, s), <math>8.08</math> (1H, s).</p> <p><math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>421</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (1:1~1:3~0:1容量まで変化) を用いる勾配溶離	製造例128


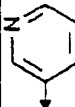
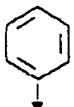
71	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.28</math> (3H, s), <math>3.80</math> (3H, s), <math>4.17</math> (3H, s), <math>5.26</math> (2H, br s), <math>8.09</math> (1H, s).</p> <p>m/z (サーモスプレー) <math>423</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル	製造例122
72	CH <sub>3</sub> -		171-173	<p><math>\delta = 2.21</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.15</math> (3H, s), <math>7.43</math> (2H s), <math>8.11</math> (1H, s).</p> <p>m/z (サーモスプレー) <math>406</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル : メタノール (1:0~95:5 容量まで変化)を用いる勾配溶離	製造例127
73	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.21</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.17</math> (3H, s), <math>6.83</math> (1H, m), <math>6.92</math> (1H, d, J=4Hz), <math>7.21</math> (1H, d, J=5Hz), <math>8.12</math> (1H, s).</p> <p>m/z (サーモスプレー) <math>422</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (70:30~25:75容量まで変化)を用いる勾配溶離	-
74	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.23</math> (3H, s), <math>3.77</math> (3H, s), <math>4.16</math> (3H, s), <math>6.42</math> (2H, m), <math>7.03</math> (1H, d, J=5Hz), <math>7.17</math> (1H, m), <math>8.18</math> (1H, s).</p> <p>m/z (サーモスプレー) <math>432</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (90:10~3:1 容量まで変化する)を用いる勾配溶離	-
75	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.40</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.17</math> (3H, s), <math>7.22</math> (2H, d, J=6Hz), <math>7.30</math> (2H, d, J=6Hz), <math>8.13</math> (1H, s).</p> <p>m/z (サーモスプレー) <math>450</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン : 酢酸エチル (2:3~1:4 容量まで変化する)を用いる勾配溶離	-

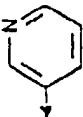
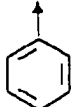
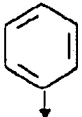
76	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.23</math> (3H, s), <math>3.73</math> (3H, s), <math>3.85</math> (3H, s), <math>4.15</math> (3H, s), <math>6.74</math> (2H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>), <math>7.29</math> (2H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>), <math>8.07</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>446</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン：酢酸エチル (3:7~0:1容量まで変化する)を用いる勾配溶離	-
77	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>3</sub>	-	<p><math>\delta = 2.14</math> (6H, s), <math>3.88</math> (3H, s), <math>4.18</math> (3H, s), <math>8.18</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>354</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~95:5容量まで変化)を用いる勾配溶離	-
78	CH <sub>3</sub> -	H	-	<p><math>\delta = 2.25</math> (3H, s), <math>3.86</math> (3H, s), <math>4.15</math> (3H, s), <math>8.07</math> (1H, s), <math>8.12</math> (1H, s). <math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>340</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~94:6容量まで変化)を用いる勾配溶離	-
79	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 1.0</math> (5H, m), <math>2.14</math> (3H, s), <math>3.86</math> (3H, s), <math>4.15</math> (3H, s), <math>8.09</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー) <math>380</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~95:5容量まで変化)を用いる勾配溶離	-

80	CH <sub>3</sub> -		-	<p><math>\delta = 2.20</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.10</math> (3H, s), <math>7.22</math> (3H, m), <math>7.35</math> (2H, m), <math>8.06</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー-) <math>416</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (1:0~97:3 容量まで変化)を用いる勾配溶離	-
81	CH <sub>3</sub> -	-OH 注記1	-	<p><math>\delta = 1.98</math> (3H, s), <math>4.00</math> (3H, s), <math>4.15</math> (3H, s), <math>8.05</math> (1H, s), <math>8.74</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー-) <math>356</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 ヘキサン：酢酸エチル (1:1容量)	-
82	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -		204- 207	<p><math>\delta = 2.05</math> (3H, s), <math>3.20</math> (3H, s), <math>3.82</math> (3H, s), <math>4.15</math> (6H, s), <math>4.37</math> (1H, d, J=13Hz), <math>4.47</math> (1H, d, J=13Hz), <math>5.28</math> (1H, s, 不明瞭), <math>8.08</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー-) <math>464.4</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	ヘキサン：酢酸エチル (3:1~1:3~0:1 容量まで変化する)を用いる勾配溶離	Bull. Pharm. Sci., Assiut Univ., 13(2), 145 (1990).
83	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -		212- 214	<p><math>\delta = 3.20</math> (3H, s), <math>3.95</math> (3H, s), <math>4.14</math> (3H, s), <math>4.45</math> (1H, d, J=14Hz), <math>4.56</math> (1H, d, J=14Hz), <math>7.10</math> (1H, m), <math>7.20</math>-<math>7.35</math> (3H, m, 不明瞭), <math>7.95</math> (1H, s).  <math>m/z</math> (サーモスプレー-) <math>480.3</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	ヘキサン：酢酸エチル (3:1~1:3~0:1 容量まで変化する)を用いる勾配溶離	-
84	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -		-	<p><math>\delta = 3.15</math> (3H, s), <math>3.70</math> (3H, s), <math>3.79</math> (1H, d, J=15Hz), <math>4.08</math> (1H, d, J=15Hz), <math>4.15</math> (3H, s), <math>4.28</math> (1H, d, J=12Hz), <math>4.40</math> (1H, d, J=12Hz), <math>6.90</math> (1H, m), <math>7.85</math> (1H, d, J=3Hz), <math>8.03</math> (1H, s), <math>8.21</math> (1H, d, J=5Hz). <math>m/z</math> (サーモスプレー-) <math>461.4</math> (MH<sup>+</sup>).</p>	酸洗浄せず。 酢酸エチル：メタノール (95:5容量)	-



85	<chem>CH3OCH2-</chem>		-	$\delta = 2.50$ (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.48 (2H, m), 7.10 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.32 (1H, m). $m/z$ (サーモスプレ-) 461 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。	J. Prakt. Chem., 1932, 133
86	<chem>CH3OCH2-</chem>		-	$\delta = 3.06$ (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.40 (2H, m), 5.60 (1H, m), 7.28 (1H, m), 8.22 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレ-) 450 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~98: 2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離	製造例121
87	<chem>CH3OCH2-</chem>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> 注記2	-	$\delta = 3.16$ (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.40 (4H, m), 8.08 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレ-) 414 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~98: 2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離	
88	<chem>CH3OCH2-</chem>		-	$\delta = 2.34$ (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.48 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.04 (1H, s). $m/z$ (サーモスプレ-) 467 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (1:0~99: 1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離	Aust. J. Chem., 38(8), 1257 (1985)
89	<chem>CH3OCH2-</chem>		197- 198	元素分析(%)実測値: C, 49.78; H, 3.60; N, 16.50. C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 計算値 C, 49.92; H, 3.59; N, 16.63.	酸洗浄せず。 ジクロロメタン: メ タノール (99:1容量)	製造例116

90	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_7$		-	$\delta = 2.74$ (2H, m), $3.20$ (3H, s), $3.72$ (2H, m), $3.84$ (3H, s), $4.16$ (3H, s), $7.20$ (1H, m), $7.84$ (1H, m), $8.08$ (1H, s), $8.42$ (1H, m), $8.52$ (1H, m). m/z (サーモスプレー) 461 ( $\text{MH}^+$ ).	$\delta = 2.74$ (2H, m), $3.20$ (3H, s), $3.72$ (2H, m), $3.84$ (3H, s), $4.16$ (3H, s), $7.20$ (1H, m), $7.84$ (1H, m), $8.08$ (1H, s), $8.42$ (1H, m), $8.52$ (1H, m). m/z (サーモスプレー) 461 ( $\text{MH}^+$ ).	酸洗浄せず。ジクロロメタン：メタノール (1:0~98:2 容量まで変化) を用いる勾配溶離	-
91	$\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$		-	$\delta = 1.98$ (2H, m), $2.38$ (2H, m), $2.46$ (1H, m), $2.62$ (1H, m), $3.56$ (3H, s), $3.84$ (3H, s), $4.16$ (3H, s), $7.20$ (1H, m), $7.82$ (1H, m), $8.06$ (1H, s), $8.44$ (1H, s), $8.50$ (1H, m). m/z (APCI) 503 ( $\text{MH}^+$ ).	$\delta = 1.98$ (2H, m), $2.38$ (2H, m), $2.46$ (1H, m), $2.62$ (1H, m), $3.56$ (3H, s), $3.84$ (3H, s), $4.16$ (3H, s), $7.20$ (1H, m), $7.82$ (1H, m), $8.06$ (1H, s), $8.44$ (1H, s), $8.50$ (1H, m). m/z (APCI) 503 ( $\text{MH}^+$ ).	酸洗浄せず。ジクロロメタン：メタノール (1:0~99:1 容量まで変化) を用いる勾配溶離	-
92	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	-	$\delta = 1.26$ (3H, t, J=5Hz), $3.84$ (3H, s), $4.15$ (3H, s), $4.27$ (2H, q, J=5Hz), $8.04$ (1H, s), $8.30$ (1H, s). m/z (サーモスプレー) 398 ( $\text{MH}^+$ ).	$\delta = 1.26$ (3H, t, J=5Hz), $3.84$ (3H, s), $4.15$ (3H, s), $4.27$ (2H, q, J=5Hz), $8.04$ (1H, s), $8.30$ (1H, s). m/z (サーモスプレー) 398 ( $\text{MH}^+$ ).	ジクロロメタン：メタノール (1:0~98:2 容量まで変化) を用いる勾配溶離	-
93	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		-	$\delta = 1.24$ (3H, t, J=5Hz), $3.80$ (3H, s), $4.12$ (3H, s), $4.26$ (2H, q, J=5Hz), $7.24$ (2H, m), $7.35$ (1H, m), $7.40$ (2H, m), $8.05$ (1H, s). m/z (サーモスプレー) 474 ( $\text{MH}^+$ ).	$\delta = 1.24$ (3H, t, J=5Hz), $3.80$ (3H, s), $4.12$ (3H, s), $4.26$ (2H, q, J=5Hz), $7.24$ (2H, m), $7.35$ (1H, m), $7.40$ (2H, m), $8.05$ (1H, s). m/z (サーモスプレー) 474 ( $\text{MH}^+$ ).	ヘキサン：酢酸エチル (7:3~3:2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離	-

94	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		-	$\delta = 1.23$ (3H, t, J=5Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=5Hz), 7.20 (1H, m, 不明瞭), 7.83 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.51 (1H, m), 8.60 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 475 (MH <sup>+</sup> ).	酸洗浄せず。 ジクロロメタン： メタノール (99:1容量)	
95			-	$\delta = 3.84$ (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.28 (6H, m), 7.38 (4H, m), 8.00 (1H, s). m/z (サーモスプレー) 478 (MH <sup>+</sup> ).	ヘキサン：酢酸 エチル (3:1容量)	

注記

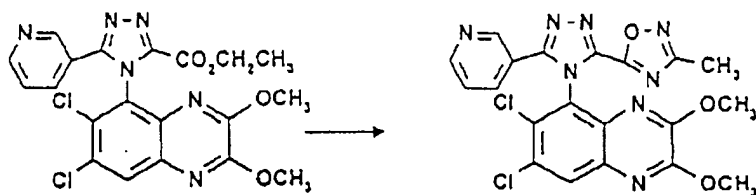
(1) 「ヒドラジド」出発物質としてカルバジン酸エチルを用いて製造された。最後の結晶化は、キシレン中で加熱することによって行われた。

(2) 生成物は、製造例118からのヒドラジドの反応からの予想外の生成物であった。

製造例96

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-メチル-1, 2, 4-  
-オキサジアゾール-5-イル)-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-

トリアゾール-4-イル] キノキサリン



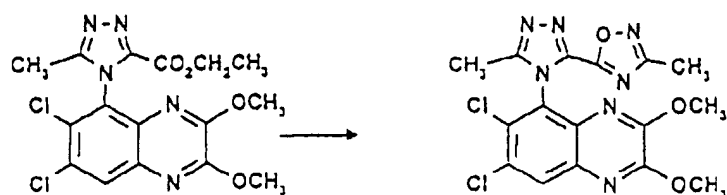
アセトアミドオキシム (120 mg, 1.62 ミリモル) に続いて水素化ナトリウム (油中80% w/w 分散液, 8 mg, 0.27 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (製造例94, 250 mg, 0.53 ミリモル) の乾燥トルエン (15 mL) 中搅拌懸濁液に対して窒素下の室温で加えた。その混合物を還流下で3.5時間加熱し、冷却し、そしてその溶液を酢酸エチルとブラインとに分配した。水性相を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:酢酸エチル (7:3~1:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (210 mg, 82%) を白色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.28 (1H, 不明瞭), 7.93 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.58 (2H, m)。

m/z (サーモスプレー) 485 (MH<sup>+</sup>)。

製造例97

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



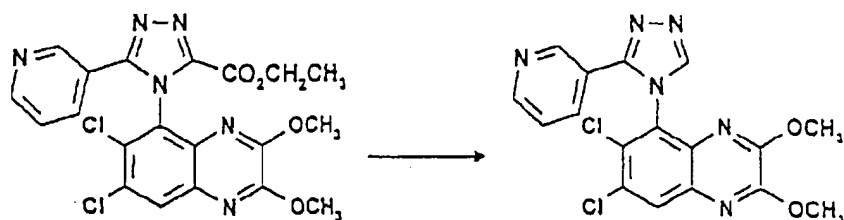
標題化合物を、製造性 96 の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(製造例 67)を用いて製造した。シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール(1：0～95：5 容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、白色固体を与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (3H, s), 8.15 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 422 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例 98

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



1M水酸化ナトリウム水溶液(17.25 mL, 17.25ミリモル)を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例 94, 8.2 g, 17.25ミリモル)の1, 4-ジオキサン(68 mL)

および水 (50 mL) 中攪拌溶液に対して 10℃ で滴加した。その溶液を室温まで加温し且つ 20 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、氷酢酸で酸性にし、そして酢酸エチル (1 x 100 mL, 2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール (1：0～9：1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (5.82 g, 84%) を白色固体, mp 206～207℃ として与えた。

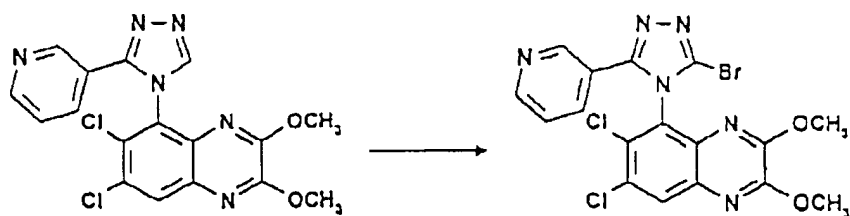
元素分析 (%) : 実測値 : C, 50.49 ; H, 3.06 ; N, 20.44。

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 計算値 : C, 50.63 ; H, 3.00 ; N, 20.84

。

#### 製造例 99

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-ブromo-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



N-ブromosクシンイミド (58 mg, 0.33 ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン (製造例 98, 102 mg, 0.25 ミリモル) の 1, 1, 1-トリクロロエタン (6 mL) 中攪拌懸濁液に対して窒素下の室温で加え、そしてその混合物を還流下で 18 時間加熱した。その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル (7：3～1：1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (87 mg, 71%) を白色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.86 (3H, s), 4.1

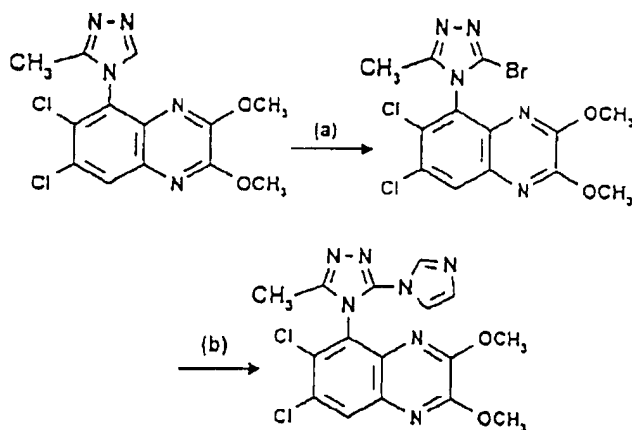
6 (3H, s), 7.28 (1H, m, 不明瞭), 7.88 (1H, m), 8.

12 (1H, s), 8.49 (1H, m), 8.58 (1H, m)。

m/z (サーモスプレー) 481 (MH<sup>+</sup>)。

### 製造例100

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(1-イミダゾリル)-5-  
-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ブromo-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリンを、製造例99の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(製造例78, 50mg, 0.147ミリモル)を用いて製造した。それは、淡褐色固体(53mg, 86%)として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=2.27 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (3H, s), 8.16 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 419 (MH<sup>+</sup>)。

(b) イミダゾール(78mg, 1.15ミリモル)および6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ブromo-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン(48mg, 0.115ミリモル)の混合

物を、100℃で1時間、続いて120℃で3時間加熱した。冷却した後、その

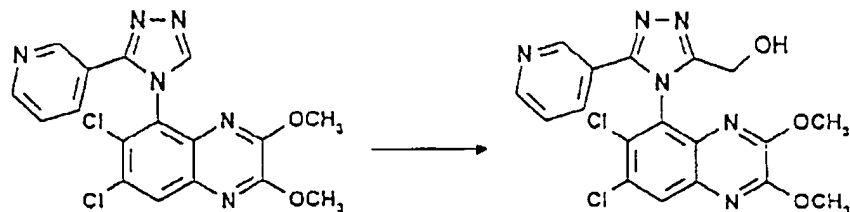
混合物を水(15 mL)とジクロロメタン(2 x 15 mL)とに分配した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール(98：2～95：5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(15 mg, 32%)を褐色固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 2.27 (3H, s), 4.11 (6H, s), 7.16 (2H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.95 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 406 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例101

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ヒドロキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例98, 1.008 g, 2.5ミリモル)およびパラホルムアルデヒド(0.75 g, 25ミリモル)の酢酸(14 mL)中懸濁液を、密封容器中において125℃で3時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール(1：0～95：5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(0.60 g, 56%)を白色固体, mp 209～210℃として与えた。



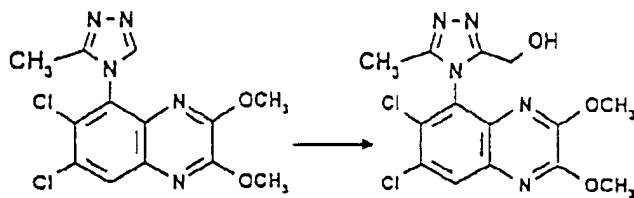
元素分析 (%) : 実測値 : C, 49.86 ; H, 3.31 ; N, 19.18。

$C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3$  計算値 : C, 49.90 ; H, 3.26 ; N, 19.39

。

#### 製造例 102

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ヒドロキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



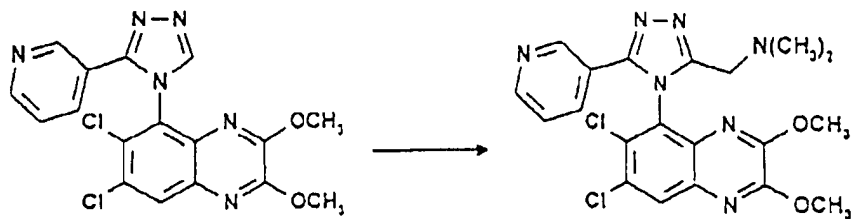
標題化合物を、製造例 101 の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリンの代りに 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン (製造例 78) を用いて白色固体として製造した。

$^1H-NMR$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 2.20 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.54 (2H, s), 8.11 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 370 ( $MH^+$ )。

#### 製造例 103

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-ジメトキシアミノメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



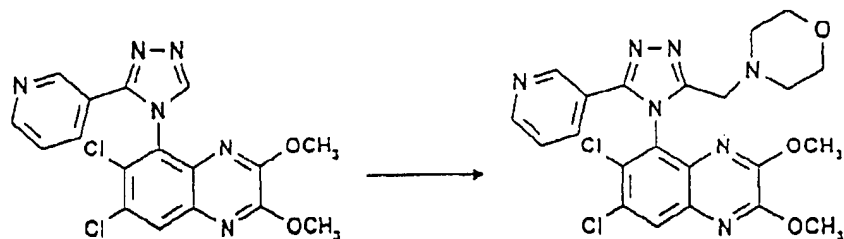
6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (製造例98, 101mg, 0.25ミリモル)、パラホルムアルデヒド (15mg, 0.5ミリモル)

およびジメチルアミン塩酸塩 (22mg, 0.27ミリモル) の酢酸 (5mL) 中混合物を、還流下で5時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、水 (20mL) を加え、その溶液を炭酸カリウム水溶液で塩基性にし、そして酢酸エチル (3 x 20mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール (1：0～95：5 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (75mg, 65%) を白色固体, mp 192～194℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.0 (6H, s), 3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.2 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.5 (2H, m)。m/z (サーモスプレー) 460 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例104

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-モルホリノメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



標題化合物を、製造例103の場合と同様の方法によって、ジメチルアミン塩酸塩の代りにモルホリン塩酸塩を用いて製造した。それは、白色固体, mp 178～179℃として得られた。

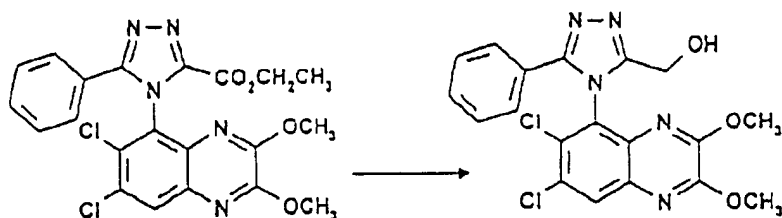
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.10 (4H, m), 3.10 (4H, m), 3.56 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.18 (3

H, s), 7.21 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.55 (2H, m)。

m/z (サーモスプレー) 502 (MH<sup>+</sup>)。

### 製造例105

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン



水素化ジイソブチルアルミニウム (テトラヒドロフラン中1M, 2.5mL, 2.5ミリモル) を、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)キノキサリン (製造例93, 237mg, 0.5ミリモル) のジクロロメタン (10mL) 中溶液に対して窒素下の室温で加えた。1時間後、追加部分の水素化ジイソブチルアルミニウム (テトラヒドロフラン中1M, 1mL, 1ミリモル) を加え、その混合物を更に1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL) を加えた。ジクロロメタン (50mL) および水 (50mL) を加え、そしてその混合物をアーボセル (商標) を介して濾過し、その残留物を温ジクロロメタン：メタノール (9：1容量, 100mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、そして減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル：メタノール (1：1：0～0：1：0～0：95：5容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (70mg, 79%) をオフホワイト固体として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.78 (1H, s), 3.85 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.6 (2H, m), 7.25 (2H

, m), 7.32 (2H, m), 7.38 (1H, m), 8.08 (1H, s)

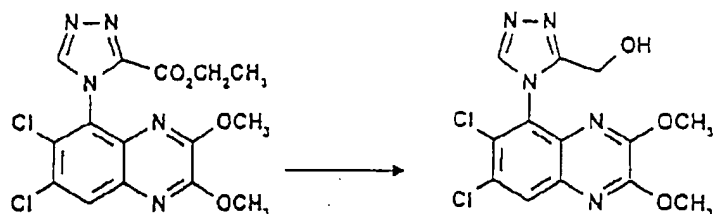
。

m/z (サーモスプレー) 432 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例106

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-ヒドロキシメチル-4H-

1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン



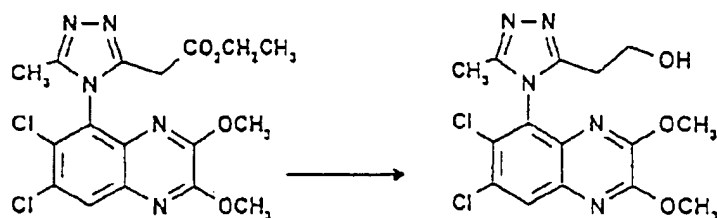
標題化合物を、製造例105の場合と同様の方法によって、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリンの代りに6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) キノキサリン (製造例92) を用いてオフホワイト固体として製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=3.89 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.64 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 356 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例107

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[3-(2-ヒドロキシエチル)-  
5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル] キノキサリン



標題化合物を、製造例105の場合と同様の方法によって、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-(3-エトキシカルボニル-5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)キノキサリンの代りに6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[3-エトキシカルボニルメチル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(製造例68)を用い

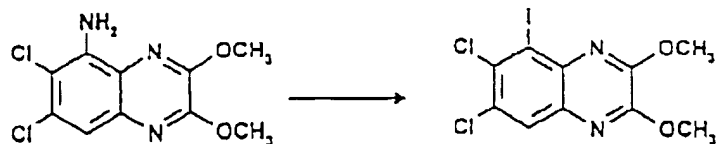
て製造した。その反応は、ジクロロメタンの代りにトルエン中で行われ、そして精製は、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール(1:0~95:5容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによった。ジイソプロピルエーテルからの結晶化は、オフホワイト固体を与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.1 (3H, s), 2.5 (2H, m), 3.5 (2H, m), 3.9 (3H, s), 4.18 (3H, s), 8.1 (1H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 384 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例108

##### 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン



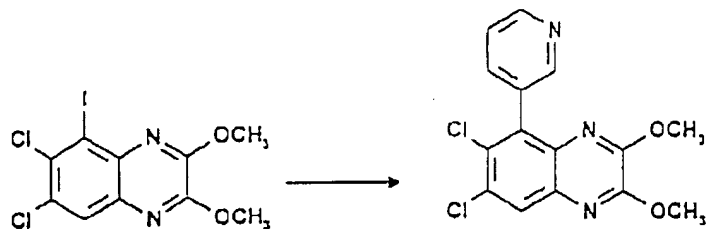
5-アミノ-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン(製造例26, 38.12g, 0.14モル)の0℃アセトン中機械的攪拌溶液に対して、2M塩酸水溶液(396mL, 0.79モル)を加えた後、1M亜硝酸ナトリウム水溶液(208mL, 0.28モル)を滴加した。0℃で0.25時間後、そ

の反応温度を5℃未満に維持しながら、5 Mヨウ化カリウム水溶液（278 mL，1.39モル）を加えた。次に、その混合物を10℃まで0.5時間にわたって加温し、アセトンを減圧下で除去し、そして残留物を水と酢酸エチルとに分配した。有機抽出物を10%重亜硫酸ナトリウム水溶液で、続いて飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）、そして減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（16.9 g，32%）を与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ = 4.17（3H，s），4.24（3H，s），7.91（1H，s）。

#### 製造例109

6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-(3-ピリジル)キノキサリン



6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン（製造例108，0.2 g，0.519ミリモル）、3-ピリジルホウ酸（*Rec.Trav.Chim. Pays-Bas.*, 84,439(1965)）（0.077 g，0.623ミリモル）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.03 g，0.026ミリモル）および炭酸カリウム（0.143 g，1.038ミリモル）の1，4-ジオキサン（12 mL）および水（4 mL）中混合物を、還流下で16時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物を酢酸エチル（20 mL）と水（20 mL）とに分配した。相を分離し、そして水性相を酢酸エチル（2 x 40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール（1：0～99：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（0.051 g，29%

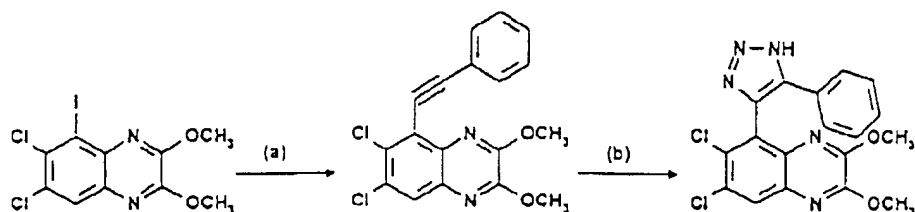
)を黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3.84 (3H, s), 4.18 (3H, s), 7.42 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.63 (2H, m)。

$m/z$  (サーモスプレー) 336 ( $\text{MH}^+$ )。

### 製造例110

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-ヨードキノキサリン (製造例108, 5.0g, 13ミリモル)、フェニルアセチレン (3.98g, 39ミリモル)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.913g, 1.3ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (0.248g, 1.3ミリモル) のトリエチルアミン (100mL) 中混合物を、還流下で4時間加熱した。冷却した後、その混合物を減圧下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタン (200mL) とブライン (200mL) とに分配した。相を分離し、そして水性相をジクロロメタン (2 x 100mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン (1:0~1:1容量まで変化する) を用いる勾配分離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-フェニルエチニル)キノキサリン (3.60g, 77%) を黄色固体, mp 170~172℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.14 (3H, s), 4.26 (3H, s), 7.39 (3H, m), 7.67 (2H, m), 7.87 (1

H, s)。

m/z (サーモスプレー) 359 (MH<sup>+</sup>)。

(b) 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-(2-フェニルエチニル)キノキサリン (2.0 g, 5.57ミリモル) およびアジ化トリメチルシリル (20 mL) の混合物を、密封容器中において170℃で18時間加熱した。冷却後、水 (20 mL) に続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加

え、そしてその混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてジクロロメタン：メタノール (1：0～98：2 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (1.3 g, 58%) を褐色泡状物として与えた。

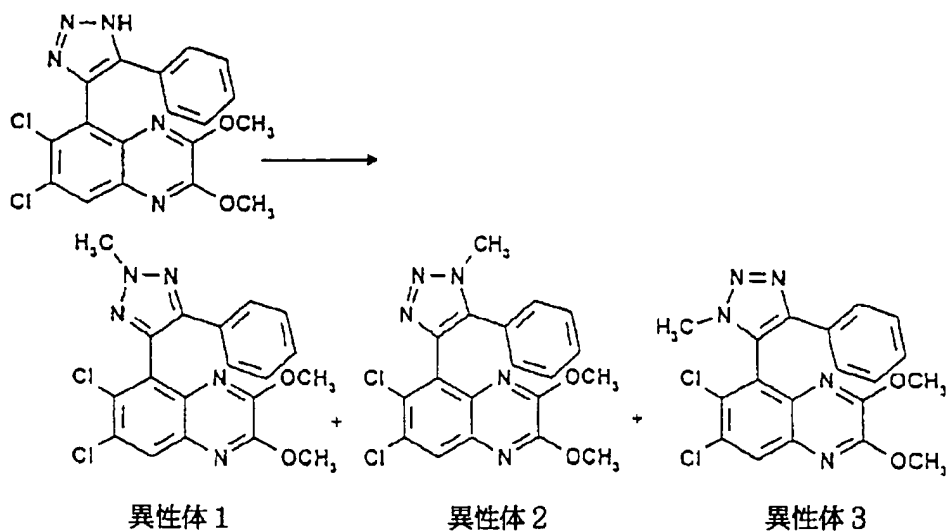
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 3.67 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.23 (3H, m), 7.40 (2H, m), 8.02 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 402 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例 111

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[2-メチル-5-フェニル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体1)、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体2) および 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (異性体3)





水素化ナトリウム（油中80% w/w分散液，0.041 g，1.37ミリモル）を、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1H-

1，2，3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン（製造例110，0.5 g，1.24ミリモル）の乾燥N，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中撹拌溶液に対して窒素下において0℃で加えた。0℃で0.5時間後、ヨードメタン（0.194 g，1.37ミリモル）を加えた。その混合物を0℃で0.5時間に続いて室温で0.5時間撹拌した。ブライン（50 mL）を加え、そしてその混合物をジクロロメタン（3 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO<sub>4</sub>）且つ減圧下で濃縮した。その残留物を、シリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル（1：0～9：1容量まで変化する）を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6，7-ジクロロ-2，3-ジメトキシ-5-[2-メチル-5-フェニル-2H-1，2，3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン（0.19 g，37%）として暫定的に与えられる異性体1を淡黄色固体，mp 233～235℃として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）：δ = 3.67（3H，s），4.14（3H，s），4.38（3H，s），7.23（3H，m），7.38（2

H, m), 8.05 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH<sup>+</sup>)。

次に溶離される生成物である、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (0.135 g, 26%) として暫定的に与えられる異性体2は、淡黄色固体, mp 189~190℃として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.26 (3H, m), 7.48 (2H, m), 8.13 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH<sup>+</sup>)。

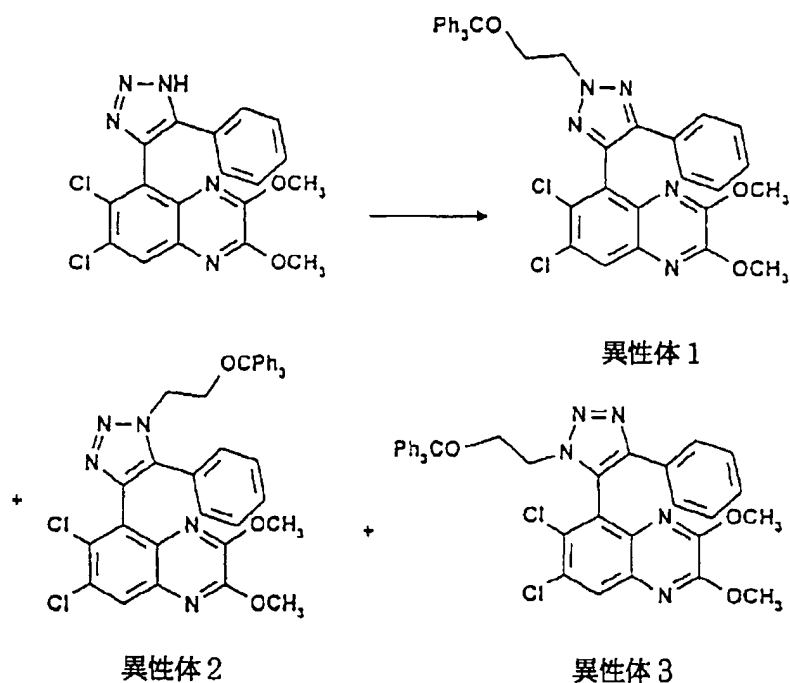
3番目に溶離される生成物である、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[1-メチル-4-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (0.046 g, 9%) として暫定的に与えられる異性体3は、橙色油状物として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.84 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.20 (3H, m), 7.33 (2H, m), 7.96 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 416 (MH<sup>+</sup>)。

#### 製造例112

6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-2-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体1)、6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[5-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン (異性体2) および 6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシ-5-[4-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン (異性体3)



標題化合物を、製造例 1 1 1 の場合と同様の方法によって、ヨードメタンの代りに臭化 2 - (トリフェニルメトキシ) エチル (Liebigs Ann., 635, 3(1960)) を用いて製造し、そしてシリカゲル上においてトルエン：酢酸エチル (1 : 0 ~ 9 :

1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される生成物として、6, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジメトキシ - 5 - [5 - フェニル - 2 - (2 - (トリフェニルメトキシ) エチル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] キノキサリン (0. 336 g, 45%) として暫定的に与えられる異性体 1 を白色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 3. 32 (3 H, s), 3. 73 (2 H, m), 4. 11 (3 H, s), 4. 73 (2 H, m), 7. 22 (12 H, m), 7. 40 (6 H, m), 7. 47 (2 H, m), 8. 02 (1 H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 688 ( $\text{MH}^+$ )。

次に溶離される生成物である、6, 7 - ジクロロ - 2, 3 - ジメトキシ - 5 -

[5-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]キノキサリン(0.104 g, 14%)として暫定的に与えられる異性体2は、白色固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.40 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.25 (2H, m), 7.22 (18H, m), 7.39 (2H, m), 8.02 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 688 ( $\text{MH}^+$ )。

3番目に溶離される生成物である、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-[4-フェニル-1-(2-(トリフェニルメトキシ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル]キノキサリン(0.037 g, 5%)として暫定的に与えられる異性体3は、オフホワイト固体として得られた。

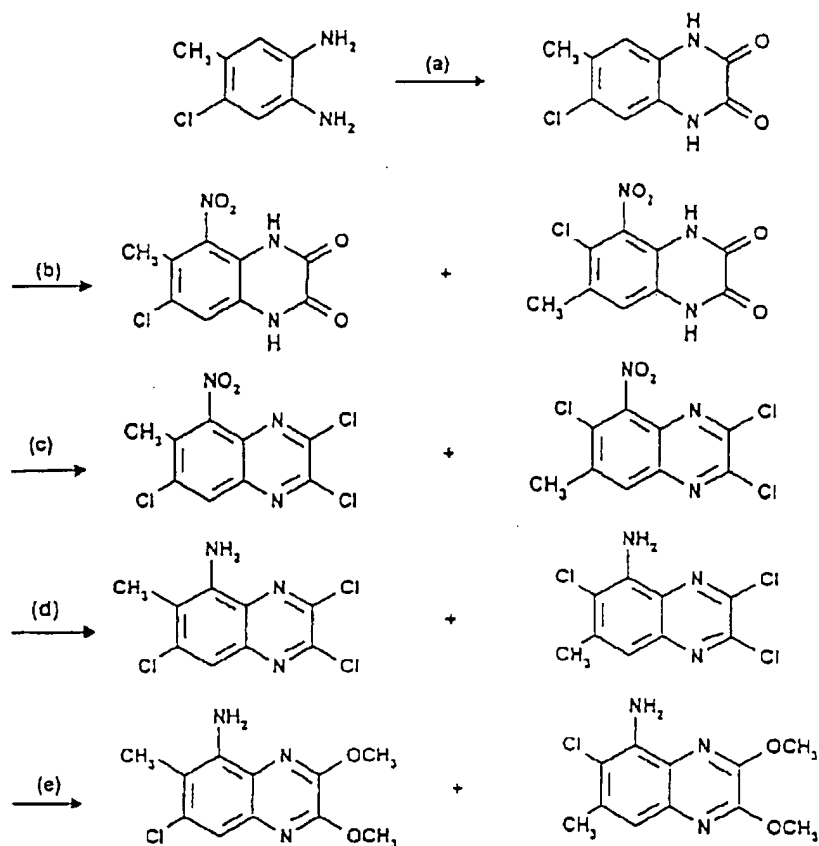
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.47 (3H, s), 3.73 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.58 (2H, m), 7.24 (20H, m), 7.94 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 688 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例113

5-アミノ-6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリンおよび

5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン



(a) 1, 2-ジアミノ-4-クロロ-5-メチルベンゼン塩酸塩 (1.90 g, 9.84ミリモル)、シュウ酸 (1.24 g, 13.8ミリモル) および 4 M塩酸水溶液 (49 mL) の混合物を、還流下で4.5時間加熱した。冷却した後、その固体沈澱を濾過によって集め、水で十分に洗浄し、そして減圧下において80℃で乾燥させて、6-クロロ-7-メチル-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン (1.68 g, 81%) を暗灰色固体, mp > 330℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 51.58 ; H, 2.98 ; N, 13.27。

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 計算値 : C, 51.32 ; H, 3.35 ; N, 13.30。

(b) 6-クロロ-7-メチル-2, 3 (1H, 4H) -キノキサリンジオン (1.26 g, 5.98ミリモル) を、室温で激しく攪拌された濃硝酸 (10 mL, d = 1.42) に対して3分間にわたって少量ずつ加えた。次に、得られた

不均一混合物を40℃まで加温し且つ12時間攪拌した。冷却した後、その黄色混合物を氷水(100 mL)中に注ぎ且つ30分間攪拌した。得られた黄色沈澱を濾過によって集め、水で洗浄し、そして吸引によって乾燥させて、6-クロロ-7-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンおよび7-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオン(1:2モル比, 1.35 g, 88%)を黄色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23$  (2H, s), 2.35 (1H, s), 7.19 (0.3H, s), 7.30 (0.7H, s), 11.9-12.25 (2H, br m)。

(c) 上の6-クロロ-7-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンおよび7-クロロ-6-メチル-5-ニトロ-2, 3 (1H, 4H)-キノキサリンジオンの混合物(1.35 g, 5.73ミリモル)、塩化チオニル(12.5 mL, 20.4 g, 0.172モル)およびジメチルホルムアミド(44  $\mu\text{L}$ , 42 mg, 0.573ミリモル)を、還流下で4時間加熱した。冷却した後、その混合物を、激しく攪拌された氷水(300 mL)に対して注意深く加えた。得られた沈澱を濾過によって集め、水で洗浄し、そして吸引によって乾燥させて、2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンおよび2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリン(2:1モル比, 1.45 g, 87%)を淡黄色粉末として与えた。この混合物は、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン(9:1~3:1容量まで変化)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって、特性決定のためにかろうじて分離することができ、最初に溶離される異性体として、2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンを白色固体, mp 164~165℃として与えた。

元素分析(%): 実測値: C, 36.76; H, 1.37; N, 14.43。

$\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  計算値: C, 36.96; H, 1.38; N, 14.37。

次に溶離される異性体2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリンは、淡黄色固体, mp 121~122℃として得られた。

元素分析(%): 実測値: C, 39.78; H, 2.02; N, 13.23。

$C_9H_4Cl_3N_3O_2$ . 0.22ヘキサン計算値: C, 39.80; H, 2.29; N, 13.49。

(d) 酢酸エチル (8.5 mL) 中の上の2, 3, 7-トリクロロ-6-メチル-5-ニトロキノキサリンおよび2, 3, 6-トリクロロ-7-メチル-5-ニトロキノキサリンの混合物 (250 mg, 0.855ミリモル) および塩化第一スズ二水和物 (1.35 g, 5.98ミリモル) を、窒素下の還流下において3時間加熱した。冷却した後、その混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し且つ10%炭酸ナトリウム水溶液 (2 x 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして減圧下で濃縮して、5-アミノ-2, 3, 7-トリクロロ-6-メチルキノキサリンおよび5-アミノ-2, 3, 6-トリクロロ-7-メチルキノキサリンの混合物 (2:1モル比。217 mg, 97%) を橙色固体として与えた。

$^1H-NMR$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.41 (2H, s), 2.55 (1H, s), 5.03 (1.3H, br s), 5.08 (0.7H, br s), 7.23 (0.3H, s), 7.44 (0.7H, s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 262 ( $MH^+$ )。

(e) ナトリウムメトキシドのメタノール中25% w/w溶液 (433  $\mu$ L, 1.89ミリモル) を、上の5-アミノ-2, 3, 7-トリクロロ-6-メチルキノキサリンおよび5-アミノ-2, 3, 6-トリクロロ-7-メチルキノキサリンの混合物 (200 mg, 0.788モル) の乾燥テトラヒドロフラン (7.9 mL) 中溶液に対して窒素下において0℃で滴加した。その混合物を3時間攪拌し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして減圧下で濃縮した。固体残留物を、シリカゲル上においてヘキサン: 酢酸エチル (95:5 ~ 1:1 容量まで変化する) を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、最初に溶離される異性体として、5-アミノ-6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリン (48 mg, 25%) をオフホワイト固体, mp 169 ~ 170℃として与えた。

元素分析 (%): 実測値: C, 53.80; H, 5.16; N, 16.18。

$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$ . 0.15 ヘキササン計算値: C, 53.61; H, 5.33; N, 15.76。

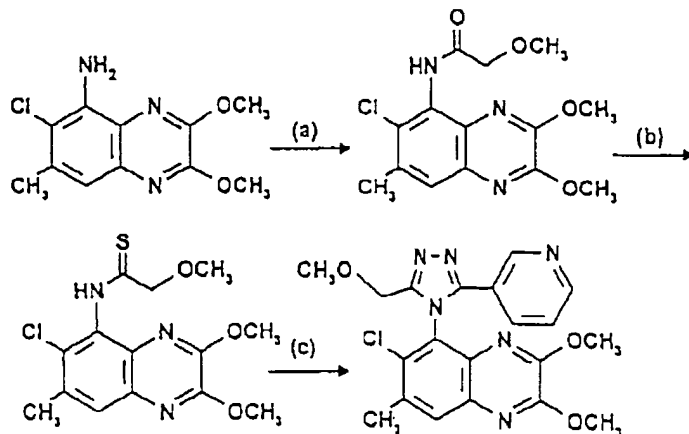
次に溶離される異性体5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン(85mg, 44%)は、橙色固体, mp 181~182℃として得られた。

元素分析(%): 実測値: C, 52.55; H, 4.72; N, 16.61。

$C_{11}H_{12}ClN_3O_2$ . 0.05 ヘキササン計算値: C, 52.61; H, 4.96; N, 16.29。

#### 製造例114

6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



(a) 塩化メトキシアセチル(2.16mL, 2.57g, 23.66ミリモル)を、5-アミノ-6-クロロ-2,3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリン(製造例113, 5g, 19.72ミリモル)およびピリジン(1.91mL, 1.89g, 23.66ミリモル)のジクロロメタン(80mL)中溶液に対して0℃で加えた。この温度で更に1時間後、その混合物を2M塩酸水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、そして減圧下で濃縮した。その残留物をジイソプロピルエーテルで研和し且つ濾過して、6-クロロ-2,3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミド-7-メチルキノキサリン(6.06g, 9



%) をオフホワイト固体, mp 170~171℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.55 (3H, s), 3.6 (3H, s), 4.1 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.61 (1H, s), 8.47 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 326 ( $\text{MH}^+$ )。

(b) 2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(ローソン試薬)(4.47g, 11.06ミリモル)を、テトラヒドロフラン(120ml)中の6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシアセトアミド-7-メチルキノキサリン(6g, 18.43ミリモル)に対して加え、そしてその混合物を18時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。その残留物を、シリカゲル上においてヘキサン:ジクロロメタン(1:1~1:4~0:1容量まで変化する)を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミド-7-メチルキノキサリン(5.48g, 87%)を黄色泡状物, mp 174~176℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 2.55 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.7 (1H, s), 9.65 (1H, br s)。

m/z (サーモスプレー) 342 ( $\text{MH}^+$ )。

(c) 6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-5-メトキシチオアセトアミド-7-メチルキノキサリン(1.45g, 4.25ミリモル)、ニコチン酸ヒドラジド(1.16g, 8.5ミリモル)、酸化水銀(II)(1.84g, 8.5ミリモル)、粉末4Åモレキュラーシーブ(1.06g)およびn-ブタノール(60mL)の混合物を、還流下で8時間加熱した。冷却した後、その混合物を、アーボセル(商標)濾過助剤を介して濾過し、そしてその残留物をジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して淡褐色固体を与え、これを酢酸エチルと2M塩酸水溶液とに分配した。水性層をジクロロメタン(4x50mL)で抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )且つ減圧下で濃縮した。その残留物をジイソプロピルエーテル/メタノールから結晶化させて固体

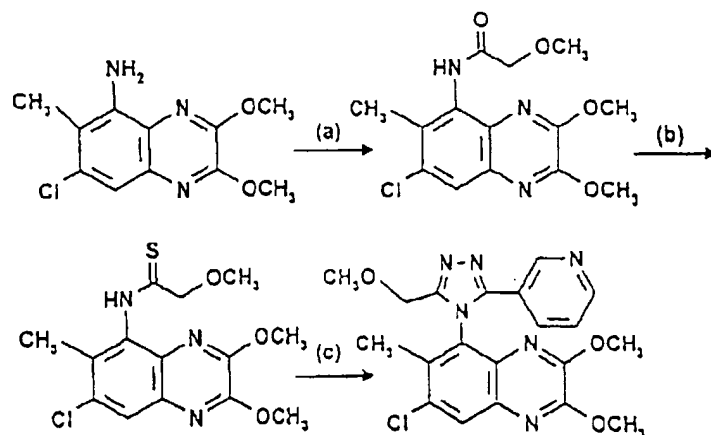
(394 mg)を与えた。結晶化からの母液を減圧下で蒸発させ、そしてその残留物を、シリカゲル上において酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ジイソプロピルエーテルでの研和後に、追加量の固体(364 mg)を与えた。二つの固体を一緒にして、標題化合物(740 mg, 41%)を淡黄色固体, mp 183~184℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.5 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.8 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.45 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.65 (1H, m)。

$m/z$  (サーモスプレー) 427 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 製造例 115

7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチル-5-[5-メトキシメチル-3-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]キノキサリン



標題化合物を、製造例 114 の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6-クロロ-2, 3-ジメトキシ-7-メチルキノキサリンの代りに5-アミノ-7-クロロ-2, 3-ジメトキシ-6-メチルキノキサリン(製造例 113)を用いて製造した。それは、オフホワイト固体, mp 166~168℃として得られた。

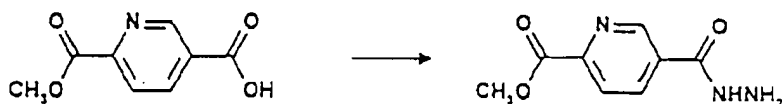
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.25 (3H, s), 3.2

(3 H, s), 3.78 (3 H, s), 4.15 (3 H, s), 4.35 (2 H, m), 7.2 (1 H, m), 7.82 (1 H, m), 8.0 (1 H, s), 8.45 (1 H, m), 8.55 (1 H, m)。

$m/z$  (サーモスプレー) 427 ( $MH^+$ )。

#### 製造例 116

##### 2-メトキシカルボニルピリジン-5-カルボン酸ヒドラジド



2-メトキシカルボニルピリジン-5-カルボン酸 (Chem. Abstr., 68, 68840h (1968)) (0.40 g, 2.2ミリモル) およびN-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン (0.60 g, 2.4ミリモル) のジクロロメタン (10 mL) 中混合物を、窒素下の室温で0.75時間攪拌した。次に、ヒドラジン水和物 (0.110 mL, 2.2ミリモル) を加え、そして更に5分後、生成された沈澱を濾過によって集め、ジクロロメタンで洗浄し、そして乾燥させて、標題化合物 (0.349 g, 81%) を白色固体, mp 177~180℃として与えた。

$^1H-NMR$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.90 (3 H, s), 5.00 (2 H, br s), 8.10 (1 H, d,  $J$  = 10 Hz), 8.27 (1 H, dd,  $J$  = 2 および 10 Hz), 9.05 (1 H, d,  $J$  = 2 Hz), 10.05 (1 H, br s)。

$m/z$  (サーモスプレー) 196 ( $MH^+$ )。

#### 製造例 117

##### ピリミジン-2-カルボン酸ヒドラジド



ピリミジン-2-カルボン酸エチルエステル (Ann. Chim., 5, 351 (1960)) (0.866 g, 5.7ミリモル) およびヒドラジン水和物 (0.332 mL, 6.

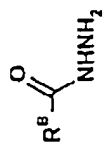
ミリモル)のエタノール(20 mL)中混合物を、還流下で3時間加熱した後、減圧下で濃縮した。その残留物をジエチルエーテルで研和し、濾過によって集め、そして酢酸エチルで洗浄して、標題化合物(0.542 g, 69%)を黄色固体, mp 173~175℃として与えた。

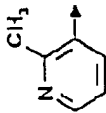
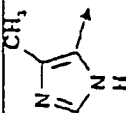
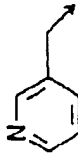
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 4.20 (2H, br s), 7.50 (1H, t,  $J$  = 4 Hz), 8.83 (2H, d,  $J$  = 4 Hz), 9.93 (1H, br s)。

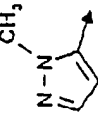
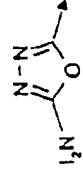

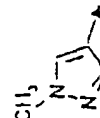
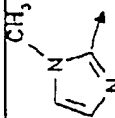
$m/z$  (サーモスプレー) 139 ( $\text{MH}^+$ )。

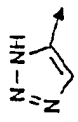
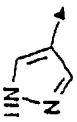
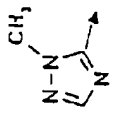
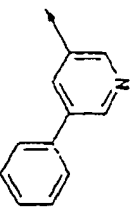
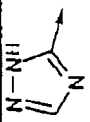
#### 製造例 118~132

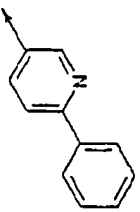
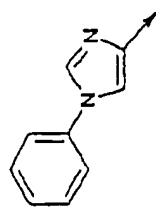
次の表で示された化合物を、製造例117の場合と同様の方法によって、ヒドラジン水和物および適当なエチルエステル( $\text{R}^b\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ )を用いて製造した。



製造例番号	R <sup>B</sup>	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) または m/z または微量分析	エチルエステルの 参考文献
118		98-100	δ = 2.45 (3H, 不明瞭), 4.46 (2H, br s), 7.22 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 8.46 (1H, m), 9.44 (1H, s). (サームスブレイ) 151.7 (MH <sup>+</sup> ).	-
119		209-212	δ = 2.39 (3H, s), 4.20 (2H, br s), 7.44 (1H, s), 8.56 (1H, s). (サームスブレイ) 140.6 (MH <sup>+</sup> ).	-
120		-	δ = 3.39 (2H, s), 4.20 (2H, br s), 7.30 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, m), 9.18 (1H, br s). (サームスブレイ) 152.0 (MH <sup>+</sup> ).	-

121		154-155	$\delta = 4.02$ (3H, s), $4.22$ (2H, br s), $6.78$ (1H, m), $7.40$ (1H, s), $9.62$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $141$ (MH <sup>+</sup> ).	$\delta = 4.02$ (3H, s), $4.22$ (2H, br s), $6.78$ (1H, m), $7.40$ (1H, s), $9.62$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $141$ (MH <sup>+</sup> ).	<u>J. Org. Chem.</u> , <b>33</b> , 4451 (1968).
122		265-266	$\delta = 4.58$ (2H, br s), $7.51$ (2H, s), $10.07$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $160$ (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	$\delta = 4.58$ (2H, br s), $7.51$ (2H, s), $10.07$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $160$ (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ).	<u>Ric. Sci.</u> , <b>36</b> (5), 332 (1966).
123		121-123	$\delta = 0.90$ (3H, t, J=7Hz), $1.59$ (2H, m), $2.54$ (2H, q, J=7 Hz), $4.27$ (2H, br s), $6.38$ (1H, s), $9.10$ (1H, s). (サ-モスブレ-) $168.7$ (MH <sup>+</sup> ).	$\delta = 0.90$ (3H, t, J=7Hz), $1.59$ (2H, m), $2.54$ (2H, q, J=7 Hz), $4.27$ (2H, br s), $6.38$ (1H, s), $9.10$ (1H, s). (サ-モスブレ-) $168.7$ (MH <sup>+</sup> ).	<u>Chem. Pharm. Bull.</u> , <b>32</b> (4), 1568 (1984).
124		188-191	$\delta = 3.83$ (3H, s), $4.27$ (2H, br s), $7.79$ (1H, s), $8.05$ (1H, s), $9.20$ (1H, br s) (サ-モスブレ-) $141.1$ (MH <sup>+</sup> ).	$\delta = 3.83$ (3H, s), $4.27$ (2H, br s), $7.79$ (1H, s), $8.05$ (1H, s), $9.20$ (1H, br s) (サ-モスブレ-) $141.1$ (MH <sup>+</sup> ).	<u>J. Hel. Chem.</u> , <b>30</b> , 865 (1993).
125		111-113	$\delta = 3.96$ (2H, br s), $4.03$ (3H, s), $6.94$ (1H, s), $7.01$ (1H, s), $8.60$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $141$ (MH <sup>+</sup> ).	$\delta = 3.96$ (2H, br s), $4.03$ (3H, s), $6.94$ (1H, s), $7.01$ (1H, s), $8.60$ (1H, br s). (サ-モスブレ-) $141$ (MH <sup>+</sup> ).	<u>J. Org. Chem.</u> , <b>52</b> , 3496 (1987).

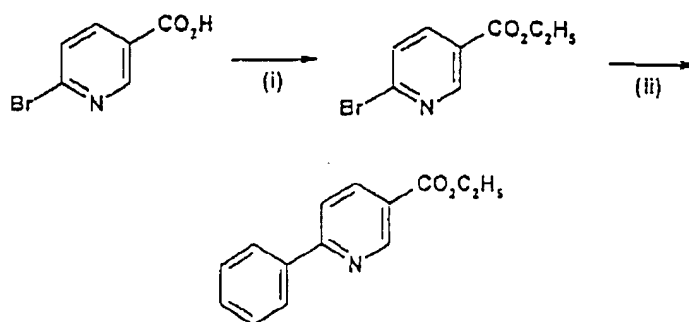
126		266-268	$\delta = 4.24$ (2H, br s), 8.07 (1H, s), 8.04 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 128 (MH <sup>+</sup> ).	<u>J. Chem. Soc., Perk. Trans.</u> 1, 627 (1982).
127		178-180	$\delta = 4.34$ (2H, br s), 6.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 13.01 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 127 (MH <sup>+</sup> ).	-
128		170-172	$\delta = 4.10$ (3H, s), 4.56 (2H, br s), 7.97 (1H, s), 9.92 (1H, br s). (サ-モスブレ-) 127 (MH <sup>+</sup> ).	<u>Chem. Zeil.</u> 110, 101 (1986).
129		-	$\delta = 4.58$ (2H, br s), 7.40-7.58 (3H, m), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.01 (1H, br s)	<u>Eur. J. Med. Chem.</u> , 22, 383 (1987)
130		290-292	$\delta = 4.48$ (2H, 幅広 s), 8.39 (1H, s), 9.63 (1H, 幅広 s) (thermospray) 145 (MNH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )	-

131		196-197	実測値: C, 67.34; H, 5.18; N, 19.62. C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O 計算値: C, 67.59; H, 5.20; N, 19.71%	製造例133
132		188-189	実測値: C, 58.86; H, 4.98; N, 27.09. C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O. 0.1 H <sub>2</sub> O 計算値: C, 58.87; H, 5.04; N, 27.46%	製造例134

## 製造例 1 3 3

2-フェニルピリジン-5-カルボン酸エチルエステル





(i) 2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモピリジン-5-カルボン酸 (J. Org. Chem., 12, 456(1947)) (2.32 g, 11.49ミリモル) および N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン (3.12 g, 12.64ミリモル) のジクロロメタン (30 ml) 中混合物を、窒素下の室温で1時間攪拌した。無水エタノール (5 ml) を加え、そしてその混合物を30分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。その残留物をジクロロメタン (40 ml) と 10% w/w 炭酸カリウム水溶液 (40 ml) とに分配した。水性層をジクロロメタン (25 ml) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (Mg SO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮した。シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (2.18 g, 83%) を無色固体として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 41.57; H, 3.45; N, 5.98。

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>Br 計算値 : C, 41.77; H, 3.50; N, 6.09。

(ii) 2-フェニルピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモピリジン-5-カルボン酸エチルエステル ((i) の部分を参照されたい) (1.855 g, 8.065ミリモル)、フェニルトリメチルスズ (3.89 g, 16.13ミリモル)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (371 mg) および塩化リチウム (1.03 g, 24.195ミリモル) の乾燥ジメチルホルムアミド (40 ml) 中混合物を、窒素下において 10

0℃で1.5時間加熱した。冷却後、その混合物を減圧下で濃縮し、そしてその

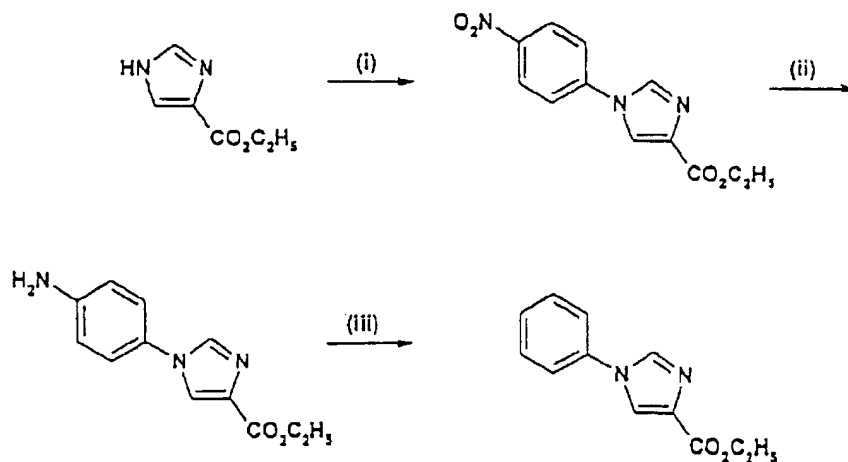
残留物を、シリカゲル上においてヘキサン：酢酸エチル（10：1容量）で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（0.843 g, 46%）を白色固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  = 1.43（3H, t,  $J$  = 8 Hz）, 4.42（2H, q,  $J$  = 8 Hz）, 7.49（3H, m）, 7.80（1H, m）, 8.07（2H, m）, 8.36（1H, m）, 9.29（1H, m）。

m/z（サーモスプレー）228（ $\text{MH}^+$ ）。

#### 製造例134

##### 1-フェニルイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル



##### (i) 1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（J.Het.Chem., 19, 253(1982)）（584 mg, 4.17ミリモル）、4-フルオロニトロベンゼン（588 mg, 4.17ミリモル）および無水炭酸ナトリウム（487 mg, 4.59ミリモル）の乾燥ジメチルホルムアミド（10 ml）中混合物を、窒素下において50℃で24時間加熱した。室温まで冷却した後、その混合物を氷冷水（60 ml）中に注ぎ、そして得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、そして

減圧下において60℃で乾燥させて、1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール

ー4ーカルボン酸エチルエステル (980 mg, 90%) をオフホワイト固体, mp 198 ~ 200℃として与えた。

元素分析 (%) : 実測値 : C, 55.06 ; H, 4.21 ; N, 15.99。

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 計算値 : C, 55.17 ; H, 4.24 ; N, 16.08。

(ii) 1-(4-アミノフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1-(4-ニトロフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (i) の部分を参照されたい (950 mg, 3.64 ミリモル) および塩化スズ (II) (4.11 g, 18.2 ミリモル) の無水エタノール (30 ml) 中混合物を、窒素下の還流下で30分間加熱した。室温まで冷却後、その混合物を減圧下で濃縮した後、酢酸エチル (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml) とに分配した。水性層を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 且つ減圧下で濃縮して、1-(4-アミノフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (810 mg, 96%) を黄色油状物として与えた。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1.40 (3H, t, J = 7 Hz), 2.86 (2H, 幅広 s), 4.39 (2H, q, J = 7 Hz), 6.76 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s)。

m/z (サーモスプレー) 232 (MH<sup>+</sup>)。

(iii) 1-フェニルイミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の亜硝酸 t-ブチル (535 mg, 5.19 ミリモル) を、窒素下において65℃まで加熱した後、乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の1-(4-アミノフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (ii) の部分を参照されたい (800 mg, 3.463 ミリモル) を10分間にわたって加えた。その混合物を65℃で更に20分間加熱した後、室温まで冷却した。その混合物を飽和ブライン (50 ml) 中に注ぎ、そしてジクロロメタン (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥

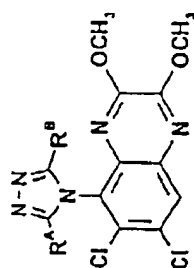
させ ( $\text{MgSO}_4$ ) 且つ減圧下で濃縮した。シリカゲル上においてジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、標題化合物 (520 mg, 70%) をオフホワイト固体として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta = 1.43$  (3H, t,  $J = 7$  Hz),  $4.42$  (2H, q,  $J = 7$  Hz),  $7.45$  (3H, m),  $7.54$  (2H, m),  $7.88$  (1H, s),  $7.98$  (1H, s)。

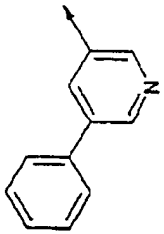
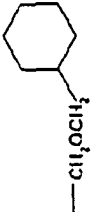
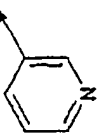
$m/z$  (サーモスプレー) 217 ( $\text{MH}^+$ )。

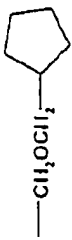
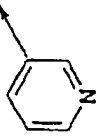
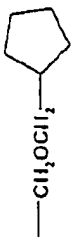
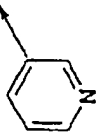
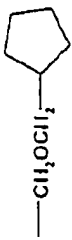
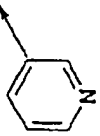
#### 製造例135～149

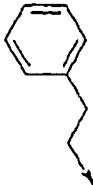
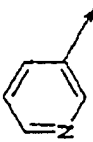
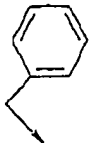
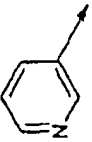

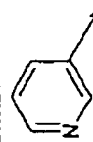

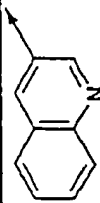
次の表で示された化合物を、製造例27の場合と同様の方法によって、5-アミノ-6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン、および適当な酸塩化物 ( $\text{R}^A\text{COCl}$ ) およびヒドラジド ( $\text{R}^B\text{CONHNH}_2$ ) を用いて製造した。



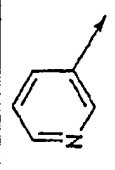
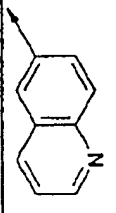
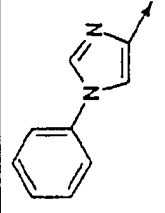
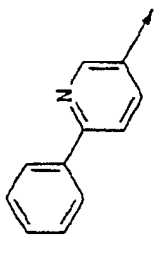
製造 例番 号	酸塩化物 からの R <sup>A</sup>	ヒドラジド からの R <sup>B</sup>	mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) または m/z または元素分析 (%)	工程(c)の処理お よびクロマトグラ フィー溶離剤変更	ヒドラジド の参考文献
135			-	δ = 3.50 (3H,s), 4.10 (3H,s), 5.18 (1H,d, J=14Hz), 5.28 (1H,d, J=14Hz), 6.50 (2H,d, J=10Hz), 6.82 (1H,t, J=8Hz), 7.04 (2H,t, J=8Hz), 7.20 (1H,m), 7.84 (1H,m), 8.04 (1H,s), 8.52 (2H, br.s). m/z (サーモスプレー) 509 (MH <sup>+</sup> )	酸洗浄せず	-
136			-	δ = 3.74 (3H,s), 4.08 (3H,s), 4.32 (2H,m), 4.60 (2H,m), 6.82 (2H,m), 7.18 (3H,m), 7.20 (1H,m), 7.86 (1H,m), 8.00 (1H,s), 8.50 (2H,m). m/z (サーモスプレー) 523 (MH <sup>+</sup> )	酸洗浄せず	-

137	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$		-	$\delta = 3.20$ (3H,s), 3.82 (3H,s), 4.16 (3H,s), 4.48 (2H,q, J=14Hz), 7.38-7.49 (5H,m), 8.08 (1H,s), 8.17 (1H,t, J=3Hz), 8.37 (1H,s), 8.77 (1H,s). m/z (サ-モスブレ-) 523 (MH <sup>+</sup> )	-	製造例129
138			-	$\delta = 0.40$ -0.65 (2H,m), 0.91-1.16 (3H,m), 1.18-1.31 (2H,m), 1.43-1.76 (4H,m), 2.95-3.08 (2H,m), 3.83 (3H,s), 4.15 (3H,s), 4.51 (2H,q, J=15Hz), 7.89 (1H,d, J=8Hz), 8.05 (1H,s), 8.50 (1H,s), 8.55 (1H,d, J=3Hz). m/z (サ-モスブレ-) 529 (MH <sup>+</sup> ).	-	

139			-	(NMR, 400 MHz): $\delta$ = 0.74-0.91 (2H, m), 1.30-1.47 (4H, m), 1.60-1.78 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.48-4.62 (2H, 二重線の二重線, J=13Hz, 28Hz), 7.26 (1H, obs), 7.90 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.57 (1H, s). m/z (サ-モスプレ-) 515 (MH <sup>+</sup> )	ジクロロメタン: メタノール (99:1容量) での溶離	-
140			-	$\delta$ = 1.58 (2H, s), 3.73 (2H, q, J=8Hz), 3.82 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.66 (2H, AB 二重線, J=7Hz, 12Hz), 7.26 (1H, obs), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=4Hz). m/z (サ-モスプレ-) 515 (MH <sup>+</sup> ). 実測値: C, 43.47; H, 3.35; N, 26.61. C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl. 0.5 H <sub>2</sub> O 計算値: C, 43.29; H, 3.15; N, 26.92.	酸洗浄せず 酢酸エチル: メタ ノール (98:2容量) での溶離	製造例130
141			224- 226			

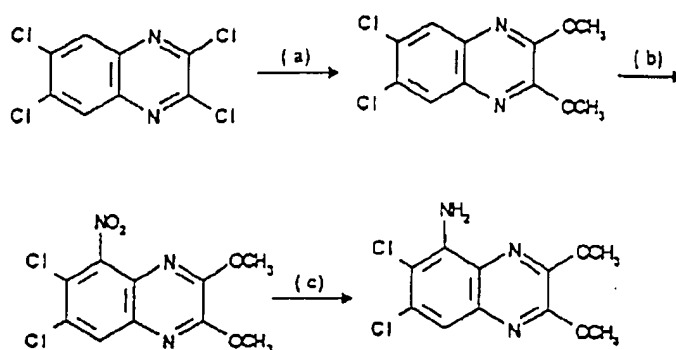
142			-	(NMR. 400 MHz): $\delta$ = 2.59-2.67 (1H,m), 2.82-2.91 (1H,m), 3.00-3.06 (2H,m), 3.72 (3H,s), 4.11 (3H,s), 6.93-6.98 (2H,m), 7.02-7.11 (3H,m), 7.17-7.20 (1H,m), 7.79-7.83 (1H,m), 8.03 (1H,s), 8.39-8.42 (1H,m), 8.44-8.48 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 507 (MH <sup>+</sup> )	酢酸エチル: メタノール (98:2容量) での溶離	
143			-	$\delta$ = 3.66 (3H,s), 3.77 (1H,d, J=15Hz), 4.10 (3H,s), 4.28 (1H,d, J=15Hz), 6.64-6.68 (2H,m), 6.81-6.93 (3H,m), 7.18-7.24 (1H,m), 7.83-7.89 (1H,m), 7.99 (1H,s), 8.47-8.52 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 493 (MH <sup>+</sup> )	酢酸エチル: メタノール (98:2容量) での溶離	
144			-	$\delta$ = 0.83 (3H,t, J=8Hz), 3.30 (2H,m), 3.80 (3H,s), 4.13 (3H,s), 4.44 (1H,d, J=12Hz), 4.57 (1H,d, J=12Hz), 7.58 (1H,m), 8.08 (1H,s), 8.18 (1H,m), 8.53 (1H,m), 8.69 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 461 (MH <sup>+</sup> )	酢酸エチル での溶離	
145			210- 212	$\delta$ = 3.19 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.12 (3H,s), 4.47 (1H,d, J=11Hz), 4.56 (1H,d, J=11Hz), 7.56 (1H,m), 7.71 (2H,m), 8.00 (1H,m), 8.07 (1H,s), 8.32 (1H,m), 8.78 (1H,m). m/z (サーモスプレー) 497 (MH <sup>+</sup> )	酢酸エチル での溶離	J.Chem. Soc., 1943, 413



146	$C_7H_5OCH_2CH_2-$		-	$\delta = 1.05$ (3H, t, J=9Hz), 2.78 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.28 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, m), 8.54 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 475 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル・メタノール (99:1容量) での溶離	J. Chem. Soc., 1943, 413
147	$CH_3OCH_2-$		212- 214	実測値: C, 54.65; H, 3.81; N, 16.05. $C_{23}H_{18}N_6O_3Cl_2 \cdot 0.2CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0.4H_2O$ 計算値: C, 54.75; H, 3.94; N, 16.09.	酢酸エチル での溶離	J. Chem. Soc., 1943, 413
148	$CH_3OCH_2-$		219- 220	実測値: C, 53.57; H, 3.70; N, 18.89. $C_{23}H_{18}N_7O_3Cl_2 \cdot 0.25H_2O$ 計算値: C, 53.45; H, 3.80; N, 18.97	酢酸エチル での溶離	製造例132
149	$CH_3OCH_2-$		195- 197	$\delta = 3.19$ (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.44 (1H, d, J=11Hz), 4.53 (1H, d, J=11Hz), 7.42 (3H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.01 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, m). m/z (サーモスプレー) 523 (MH <sup>+</sup> ).	酢酸エチル での溶離	製造例131

## 製造例150

5-アミノ-6, 7-ジクロロ-2, 3-ジメトキシキノキサリン



(a) ナトリウムメトキシドのメタノール中25%w/w溶液(700ml, 5.15モル)を、2,3,6,7-テトラクロロキノキサリン(175g, 0.653モル)のメタノール(1.4L)中懸濁液に対してその還流温度で加え、そしてその混合物をその還流温度で4時間維持した。その混合物を冷却し、そして水(2.1L)を加えた。そのスラリーを濾過し、固体を水(0.35L)およびイソプロパノール(0.175L)で洗浄して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン(159g, 94%)をベージュ色固体, mp 146~148℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (6H, s), 7.83 (1H, s)。

(b) 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン(25g, 0.096モル)を、予め-5℃まで冷却された発煙硝酸(0.113L)に対して少量ずつ加えた。その溶液を10℃まで暖め且つ攪拌を2時間続けた。次に、その溶液を氷/水混合物(0.5L)中に注いだ。そのスラリーを濾過し、そして固体を水およびイソプロパノール(0.05L)で洗浄して、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロキノキサリン(27g, 92%)をベージュ色固体, mp 184~186℃として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.12 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.98 (1H, s)。

(c) 6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロキノキサリン(20g, 0.066モル)および5%w/w炭素上パラジウム(湿潤度50%) (

1. 2 g) を、テトラヒドロフラン (0. 12 L) および酢酸エチル (0. 12 L) の混合物中に懸濁させた。その混合物を 60℃ および 414 kPa (60 psi) で 22 時間水素化し、冷却し、ジクロロメタン (0. 48 L) で希釈し、そしてセライト (商標) 濾過助剤を介する濾過によって触媒を除去した。その溶液を、トルエンを徐々に加えながら減圧下で濃縮した。次に、その混合物を濾過し、そして固体をトルエン (20 ml) で洗浄して、標題化合物を褐色固体 (14. 2 g, 78%), mp 182~4℃ として与えた。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4. 13 (3H, s), 4. 14 (3H, s), 5. 07 (2H, br s), 7. 26 (1H, s)。

#### 薬理データ

NMDA 受容体のグリシン部位に関して選択された実施例の化合物の結合親和性は、本明細書の第 25 頁で記載された  $[^3\text{H}]$  - L - 689,560 法を用いて測定された。得られた結果を下記の表で示す。

実施例番号	$\text{IC}_{50}$ (nM)
5	3
20	19
73	4

## 【手続補正書】

【提出日】 1998年9月8日

## 【補正内容】

請求の範囲を次の通り補正する。

## 【1. 式



(式中、Rは、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリアル基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリアル基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、－COOH、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、－CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシおよびh e tからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキルは、場合により、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>シクロアルキル(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシ、－COOH、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、－CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、－S(O)<sub>p</sub>(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－SO<sub>2</sub>(アリール)、－SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルコキシまたはh e tで置換されていて、そして前記C<sub>2</sub>－C<sub>4</sub>アルケニルは、場合により、アリールで置換されていて；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブロモ、C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキルおよびハロ(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>)アルキルから選択され；

$R^3$ および $R^4$ は、それぞれ独立してHおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_3-C_7$ アルキレンであり；

pは0、1または2であり；

Rおよび「het」の定義で用いられる「アリアル」は、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ( $C_1-C_4$ )アルキルおよび $-NR^3R^4$ からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

Rの定義で用いられる「het」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ( $C_1-C_4$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_1-C_4$ )アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ( $C_1-C_4$ )アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1-C_4$ )アルキル、アリアル、アリアルアルキル、 $het^1$ および $het^1$  ( $C_1-C_4$ )アルキルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および/または「het」がピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基またはピラジニル基を含む場合、環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されていて；そして「het」の定義で用いられる「 $het^1$ 」は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により1個または2個の $C_1-C_4$ アルキル置換基で置換される)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

2. Rが、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ ア

ルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよびh e t からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合によ

り、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはh e t で置換されていて；或いはピリジニルまたはピリミジニルである請求項1に記載の化合物。

3.  $R^3$ が、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、アリールおよびh e t からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記 $C_1-C_4$ アルキルは、場合により、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルコキシ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $C_3-C_7$ シクロアルキル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2$  (アリール)、モルホリノ、アリール、アリールオキシ、アリール ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたはh e t で置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1または2に記載の化合物。

4.  $R^3$ および $R^4$ が、それぞれ独立して、Hおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. 「アリール」が、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、クロロ、トリフルオロメチルおよびジメチルアミノからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換されたフェニルを意味する請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. 「h e t」が、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、

ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-NR^3R^4$ およびフェニルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で、および／または前記ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル

基またはピラジニル基の環窒素ヘテロ原子上にオキシド置換基で置換されている  
請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物

7. Rが、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、アリル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブromo、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、フェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-カルボキシピリジン-5-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル、1H-イミダゾール-1-イル、1-メチルイミダゾール-2-イル、1-メチルイミダゾール-4-イル、1-メチルイミダゾール-5-イル、3-メチルイソチアゾール-4-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-5-イル、1-フェニルイミダゾール-4-イル、5-フェニルピリジン-3-イル、2-フェニルピリジン-5-イル、1-メチルピロール-2-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、3-(プロプ-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル、ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、ピリダジン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-

イル、チエン-2-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、キノリン-3-イルおよびキノリン-6-イルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、前記メチル、エチルまたはプロピルは、場合により、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、シクロヘキシルメトキシ

、シクロペンチルメトキシ、-COOH、メトキシカルボニル、ジメチルアミノ、4-クロロフェニルスルホニル、モルホリノ、フェニル、フェノキシ、ベンジロキシ、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルで置換されていて；或いはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イルまたはピリミジン-5-イルである請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

8. Rが、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、

2-メチル-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

4-(2-ヒドロキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

3-(2-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチル



—4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ベンジロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ブromo-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-カルボキシプロプ-1-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-カルボキシピリジン-5-イル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-クロロフェニルスルホニルメチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロヘキシルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロペンチルメトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-シクロプロピル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3, 5-ジ(メトキシメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

、

3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メトキシメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3,5-ジフェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-エトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エトキシカルボニル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(2-メトキシフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-モルホリノメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル、

3-エチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール

ー4-イル、

3-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-ヒドロキシ-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-オキシドピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(1-フェニルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(2-フェニルピリジン-5-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルイミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)  
-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-5-イル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール  
-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチルピロール-2-イル)-4H-1, 2, 4-ト  
リアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-メチル-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)-  
4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-4H-1, 2, 4-  
トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル  
) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-1,  
2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(ピリ  
ジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-フェニル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(3-[プロプ-1-イル]-1H-ピラゾール-5-イル  
) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピラジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール

－4－イル、

3－メチル－5－（1H－ピラゾール－4－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－3－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－4－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－2－イルメチル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－3－イルメチル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリジン－4－イルメチル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリダジン－4－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（ピリミジン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（チエン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（1H－1，2，3－トリアゾール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－メチル－5－（1H－1，2，4－トリアゾール－5－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3－モルホリノメチル－5－（ピリジン－3－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－4－イル、

3-フェノキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(2-フェニルエチル)-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

1-アリルテトラゾール-5-イル、

1-ベンジルテトラゾール-5-イル、

1-カルボキシメチルテトラゾール-5-イル、

1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル、

1-エチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)テトラゾール-5-イル、

1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、

1-メトキシカルボニルメチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-メトキシエチル)テトラゾール-5-イル、

1-メチルテトラゾール-5-イル、

1-(2-フェニルエチル)テトラゾール-5-イル、

1-フェニルテトラゾール-5-イル、

1-(プロプ-2-イル)テトラゾール-5-イル、

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラゾール-5-イル、

ピリジン-2-イル、

ピリジン-3-イル、

ピリジン-4-イル、

ピリミジン-2-イルまたは

ピリミジン-5-イル

である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

9. Rが、

1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イル、

4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル、

3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリ

アゾール-4-イルまたは

3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル

である請求項1に記載の化合物。

10. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、クロロおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

11. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれクロロである請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

12. (i) Rが1-(3-ヒドロキシプロピル)テトラゾール-5-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(ii) Rが4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルであり、R<sup>1</sup>がクロロであり、そしてR<sup>2</sup>がクロロである；

(iii) Rが1-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニル-1, 2, 3-ト



リアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(iv)  $R$ が3-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(v)  $R$ が3-メチル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(vii)  $R$ が3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；

(viii)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がメチルである；

(ix)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(ピリジン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がメチルであり、そして $R^2$ がクロロである；

(x)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである；または

(xi)  $R$ が3-メトキシメチル-5-(キノリン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イルであり、 $R^1$ がクロロであり、そして $R^2$ がクロロである請求項1に記載の化合物；または

そのいずれかの個々の立体異性体若しくは薬学的に許容しうる塩。

13.  $R$ -( $-$ )-6, 7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオンまたはその薬学的に許容しうる塩である請求項1に

記載の化合物。

14. R-( $\alpha$ )-6,7-ジクロロ-5-[3-メトキシメチル-5-(3-ピリジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2,3(1H,4H)-キノキサリンジオンナトリウム塩である請求項1に記載の化合物。

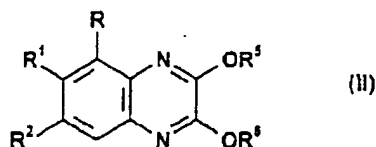
15. 請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

16. NMDA受容体で拮抗作用を生じることによって疾患を治療するための薬剤である、請求項15の組成物。

17. 疾患が急性神経変性障害または慢性神経障害である請求項16に記載の組成物。

18. 発作、一過性脳虚血発作、手術時虚血または外傷性頭部損傷の治療用薬剤である、請求項16の組成物。

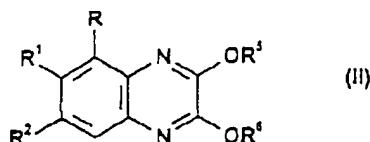
19. 式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求項1に記載の式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して請求項1に記載の式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)を有する化合物。

20. R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3,4-ジメトキシフェニル)である請求項19に記載の化合物。

21. R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が請求項1に定義の通りである請求項1に記載の式(I)を有する化合物の製造方法であって、式



(式中、R、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、この請求項で式(I)の化合物について定義の通りであり、そしてR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、単独の場合かまたは一緒になった場合、酸性または塩基性条件下で加水分解によって開裂して式(I)を有する化合物を与えることができる1個または複数の基である)

を有する化合物の酸性または塩基性加水分解を含み、場合により、引続き式(I)の化合物をその薬学的に許容しうる塩へ変換する上記方法。

22. R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルおよびベンジルであって、場合により、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ、ハロ、ニトロおよびトリフルオロメチルからそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で環置換されたものから選択されるかまたは、一緒になった場合、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキ

レン、CH(フェニル)、CH(4-メトキシフェニル)またはCH(3,4-ジメトキシフェニル)である請求項21に記載の方法。

23. 反応を、式(II)を有する化合物の酸性加水分解によって行う請求項21または22に記載の方法。

24. Rが、3個または4個の窒素ヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリール基であって、環炭素または窒素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であるかまたは、1～3個の窒素ヘテロ原子を有する6員環ヘテロアリール基であって、環炭素原子によってキノキサリンジオン環に対して結合している基であり、前記基はどちらも、場合によりベンゾ縮合していて且つ場合により、ベンゾ縮合部分中を含めて、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>シクロアルキルオキシ、–COOH、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、–CONR<sup>3</sup>

$R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$ アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、アリアル、アリアルオキシ、アリアル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシおよび *h e t* からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて、前記  $C_1-C_4$  アルキルは、場合により、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$  アルコキシ、 $C_3-C_7$  シクロアルキルオキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$  アルコシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$  アルキル)、 $-SO_2$  (アリアル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、モルホリノ、アリアル、アリアルオキシ、アリアル ( $C_1-C_4$ ) アルコキシまたは *h e t* で置換されていて、そして前記  $C_2-C_4$  アルケニルは、場合により、アリアルで置換されていて；

$R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、H、フルオロ、クロロ、ブromoおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択され；

$R^3$  および  $R^4$  が、それぞれ独立してHおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択されるかまたは、一緒になった場合、 $C_3-C_7$  アルキレンであり；

$p$  が0、1または2であり；

R および「*h e t*」の定義で用いられる「アリアル」が、フェニルまたはナフチルを意味し、それぞれ場合により、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキルおよび  $-NR^3R^4$  からそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換され；

R の定義で用いられる「*h e t*」が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、それぞれ、場合により、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_3-C_7$  シクロアルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $-COOH$ 、 $C_1-C_4$  アルコシカルボニル、アリアルオシカルボニル、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_p$  ( $C_1-C_4$  アルキル)、 $-SO_2NR^3R^4$ 、ハロ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $C_1-C_4$  アルコキシ ( $C_1-C_4$ ) アルキル、 $R^3R^4NCO$  ( $C_1-C_4$ ) アルキル、アリアル、アリアルアルキル、*h e t*<sup>1</sup> および *h e t*<sup>1</sup> ( $C_1-C_4$ ) アルキル

ルからそれぞれ独立して選択される1個または2個の置換基で置換されていて；  
そして「het」の定義で用いられる「het<sup>1</sup>」が、フリル、チエニル、ピロ  
リル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル  
、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジ  
アゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルを意味し、  
それぞれ、場合により1個または2個のC<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル置換基で置換される請  
求項1に記載の化合物。』

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 97/00995
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D401/04 C07D403/04 C07D401/14 C07D241/44 A61K31/495		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 556 393 A (YAMANOUCHI) 25 August 1993 see page 13 - page 24 -----	1,15-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  26 May 1997		Date of mailing of the international search report  02.06.1997
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Francois, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. ....

PCT/EP 97/ 00995

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark : Although claims 20 to 22 are directed to a method of treatment of the human body , the search has been carried out and based on the attributed effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/00995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 556393 A	25-08-93	AU 656154 B	27-01-95
		AU 8766691 A	26-05-92
		HU 64324 A	28-12-93
		HU 9500644 A	28-11-95
		WO 9207847 A	14-05-92
		JP 2550456 B	06-11-96
		US 5283244 A	01-02-94
-----			



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 403/04	2 3 9	C 0 7 D 403/04	2 3 9
	2 4 1		2 4 1
403/14	2 0 7	403/14	2 0 7
	2 3 1		2 3 1
	2 3 3		2 3 3
	2 3 7		2 3 7
	2 3 9		2 3 9
	2 4 1		2 4 1
409/14	2 4 1	409/14	2 4 1
413/14	2 1 3	413/14	2 1 3
	2 4 1		2 4 1
417/14	2 4 1	417/14	2 4 1
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), UA(AM, AZ, BY, KG, K Z, MD, RU, TJ, TM), AU, BG, BR, C A, CN, CZ, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU		
(72)発明者	カー, クリストファー・リー イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ		
(72)発明者	フレイ, マイケル・ジョナサン イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ		
(72)発明者	ゴーチェ, エリザベート・コレット・ルイズ イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ		
(72)発明者	モーブレイ, チャールズ・エリック イギリス国 ケント シーティー13・9エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・セントラル・リサーチ		

(72)発明者 ストビー, アラン  
イギリス国 ケント シーティー13・9エ  
ヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー  
ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ  
サーチ